

Introducción a la **MEDICINA CLÍNICA**

2.ª EDICIÓN



Fisiopatología y semiología

F. Javier Laso

www.siempre-medicina.com



INTRODUCCIÓN

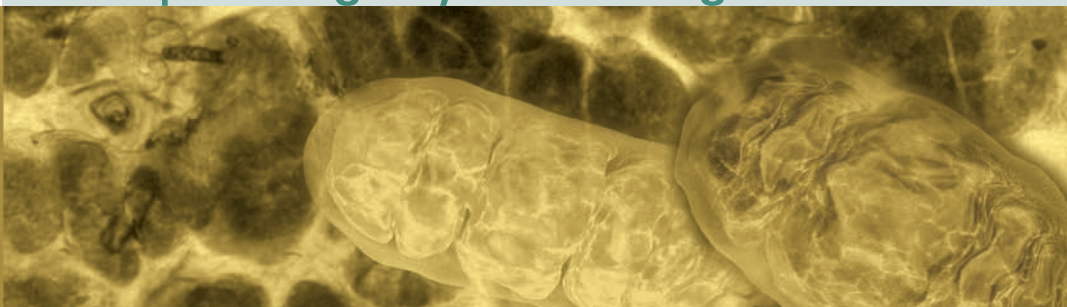
A LA MEDICINA CLÍNICA

Fisiopatología y semiología

www.siempre-medicina.com

INTRODUCCIÓN A LA MEDICINA CLÍNICA

Fisiopatología y semiología



2.^a EDICIÓN

www.siempre-medicina.com

F. Javier Laso Guzmán

Catedrático de Medicina,
Universidad de Salamanca

Jefe del Servicio de Medicina Interna,
Hospital Universitario de Salamanca



ELSEVIER
MASSON

Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
México Milán Múnich Orlando París Roma Sídney Tokio Toronto



ELSEVIER
MASSON

© 2010 Elsevier España, S.L.
Es una publicación **MASSON**
Travessera de Gràcia, 17-21
08021 Barcelona, España

www.siempre-medicina.com

Fotocopiar es un delito. (Art. 270 C.P.)

Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso, fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación de almacenaje de información.

ISBN: 978-84-458-2031-5

Depósito Legal: B. 25.591 - 2010

Producción editorial: Diorki Servicios Integrales de Edición

Impreso en España por Grafos

Advertencia

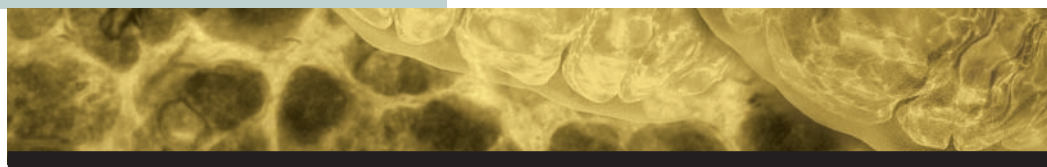
La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los 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.

El editor

A Nuri, Javier, Sara, Ana, Joan y Javi (nuevo en esta edición)

www.siempre-medicina.com

ÍNDICE DE CAPÍTULOS



Presentación	XIII
Agradecimientos	XV
Glosario de siglas en inglés	XVII

PARTE I GENERALIDADES

Capítulo electrónico

Fundamentos de biología celular y molecular

www

Capítulo 1

Lesión y muerte celular. Envejecimiento.... 3

Capítulo 2

Aspectos generales del sistema inmune.
Respuesta inmune inespecífica 9

Capítulo 3

Respuesta inmune específica. Regulación
de la respuesta inmune..... 21

Capítulo 4

Patología del sistema inmune.
Inmunología de los trasplantes 29

Capítulo 5

Patología inducida por microorganismos ... 43

Capítulo 6

Patología inducida por tóxicos..... 51

Capítulo 7

Patología inducida por hipoxia 57

Capítulo 8

Patología relacionada con el entorno
ambiental..... 63

Capítulo 9

Patología de la herencia..... 77

Capítulo 10

Patología tumoral 85

PARTE II PATOLOGÍA DEL APARATO DIGESTIVO

Capítulo 11

Patología del esófago 95

Capítulo 12

Patología gastroduodenal..... 99

Capítulo 13

Patología del intestino 105

Capítulo 14

Introducción al estudio de la patología
del hígado y de las vías biliares.
Hiperbilirrubinemia e ictericia 119

Capítulo 15

Insuficiencia hepática 127

Capítulo 16

Patología de las vías biliares 131

Capítulo 17

Patología del páncreas 135

Capítulo 18

Patología vascular del aparato
digestivo..... 137

Capítulo 19

Patología del peritoneo 145

PARTE III

PATOLOGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO

Capítulo 20

Introducción a la patología del aparato
respiratorio 151

Capítulo 21

Insuficiencia respiratoria 161

Capítulo 22

Patología del parénquima pulmonar,
de la pleura y del mediastino..... 167

Capítulo 23

Patología de la circulación pulmonar 177

PARTE IV

PATOLOGÍA DEL APARATO CIRCULATORIO

Capítulo 24

Introducción a la patología del aparato
circulatorio 185

Capítulo 25

Insuficiencia circulatoria 199

Capítulo 26

Patología de las válvulas cardíacas 211

Capítulo 27

Estudio básico del electrocardiograma.
Arritmias cardíacas 219

Capítulo 28

Aterosclerosis. Isquemia miocárdica..... 239

Capítulo 29

Patología del pericardio 247

Capítulo 30

Patología de la presión arterial 251

Capítulo 31

Patología vascular periférica..... 257

PARTE V

PATOLOGÍA DEL SISTEMA NEFROURINARIO

Capítulo 32

Introducción a la patología del sistema
nefrourinario..... 263

Capítulo 33

Insuficiencia renal..... 273

Capítulo 34

Patología glomerular, tubular
y tubulointersticial..... 281

Capítulo 35

Patología de las vías urinarias 289

PARTE VI

HEMATOLOGÍA

Capítulo 36

Introducción a la hematología.
Patología de la serie roja 295

Capítulo 37

Patología de la serie blanca, de los ganglios
linfáticos y del bazo 309

Capítulo 38

Patología de la hemostasia..... 321



PARTE VII REUMATOLOGÍA

Capítulo 39

Patología ósea 335

Capítulo 40

Patología articular 343

PARTE VIII PATOLOGÍA DEL SISTEMA ENDOCRINO

Capítulo 41

Introducción a la patología del sistema endocrino 351

Capítulo 42

Patología de la glándula tiroides 355

Capítulo 43

Patología de las glándulas suprarrenales 363

Capítulo 44

Patología de la diferenciación sexual y de las gónadas 373

Capítulo 45

Patología del eje hipotálamo-hipófisis. Patología del crecimiento 383

Capítulo 46

Patología de las glándulas paratiroides y del metabolismo del calcio, fósforo y magnesio 391

PARTE IX PATOLOGÍA DEL METABOLISMO

Capítulo 47

Patología del metabolismo de los hidratos de carbono 401

Capítulo 48

Patología del metabolismo de los lípidos ... 411

Capítulo 49

Patología del metabolismo de los aminoácidos y de las proteínas plasmáticas 417

Capítulo 50

Patología del metabolismo de las purinas y de las porfirinas 423

Capítulo 51

Patología del metabolismo del hierro y del cobre 429

Capítulo 52

Patología del balance hidrosalino y del metabolismo del potasio 435

Capítulo 53

Patología del equilibrio acidobásico 447

Capítulo 54

Patología de la nutrición 455

PARTE X PATOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO

Capítulo 55

Patología de la primera y segunda neuronas motoras 467

Capítulo 56

Patología de la unión neuromuscular y del músculo estriado 477

Capítulo 57

Patología de la coordinación motora 483

Capítulo 58

Patología del sistema extrapiramidal 489

Capítulo 59

Patología de la sensibilidad 495

Capítulo 60

Patología del sistema nervioso autónomo... 507

Capítulo 61

Patología de la médula espinal..... 515

Capítulo 62

Patología del sistema nervioso periférico ... 519

Capítulo 63

Patología de la corteza cerebral..... 525

Capítulo 64

Patología del estado de conciencia 533

Capítulo 65

Patología del líquido cefalorraquídeo
y de las meninges..... 545

Capítulo 66

Patología neurovascular. Hipertensión
intracraneal..... 549

Caso Clínico 8

Fiebre y fatiga al respirar..... 568

Caso Clínico 9

Dificultad para respirar y tumefacción
de una pierna..... 569

Caso Clínico 10

Falta brusca de aire y soplo cardíaco..... 570

Caso Clínico 11

Opresión y dolor en el pecho 571

Caso Clínico 12

Hinchazón generalizada..... 572

Caso Clínico 13

Cansancio y picor..... 573

Caso Clínico 14

Cansancio y dolor en los huesos 574

Caso Clínico 15

Bultos en las axilas 575

Caso Clínico 16

Tendencia a las hemorragias 576

Caso Clínico 17

Tendencia a la formación de trombos..... 577

Caso Clínico 18

Dolor en la rodilla..... 578

Caso Clínico 19

Dolor en varias articulaciones y erupción
en la piel..... 579

Caso Clínico 20

Fiebre, tos y dolor al tragar..... 580

Caso Clínico 21

Nerviosismo y pérdida de peso 581

Caso Clínico 22

Apatía y ronquera..... 582

APÉNDICE

PROBLEMAS CLÍNICOS EJEMPLARES

Caso Clínico 1

Molestias en el epigastrio
y adelgazamiento..... 561

Caso Clínico 2

Estreñimiento 562

Caso Clínico 3

Diarrea aguda y orina escasa 563

Caso Clínico 4

Diarrea y dolor abdominal de larga
evolución 564

Caso Clínico 5

Deposiciones negras y somnolencia..... 565

Caso Clínico 6

Dolor abdominal agudo y fiebre 566

Caso Clínico 7

Dolor en el costado izquierdo..... 567

**Caso Clínico 23**

Cansancio y dolor abdominal 583

Caso Clínico 24Fiebre, aumento de la diuresis
y obnubilación..... 584**Caso Clínico 25**Pérdida de fuerza en el brazo y la pierna
derechos..... 585**Caso Clínico 26**

Desequilibrio 586

Caso Clínico 27

Pérdida de fuerza en ambas piernas 587

Caso Clínico 28

Pérdida breve de la conciencia..... 588

Caso Clínico 29

Convulsiones 589

Caso Clínico 30

Coma 590

Índice alfabético 591

www.siempre-medicina.com

PRESENTACIÓN



*Everything should be made as simple as possible,
but not simpler*

Albert Einstein

El primer objetivo del médico que asiste a un paciente es establecer un *diagnóstico*, es decir, identificar la enfermedad concreta que sufre; a continuación, ha de prever su posible evolución (*pronóstico*), y terminará indicando medidas terapéuticas adecuadas para su curación (*tratamiento*). Esta actividad médica, eminentemente práctica, es lo que se conoce como *medicina clínica*.

Pero antes de adentrarse en el aprendizaje pormenorizado de las múltiples enfermedades que pueden afectarnos, es imprescindible que el alumno adquiera conocimientos generales y sólidos sobre el enfermar humano, estudiando sus potenciales causas (*etiología*), los mecanismos por los cuales éstas actúan de forma nociva (*patogenia*), los trastornos que se producen en la función y la estructura de los órganos y sistemas (*fisiopatología*), así como los síntomas que refiere el paciente y los signos que se detectan al realizar su exploración física (*semiología*). Las alteraciones funcionales y estructurales son el principal origen de las manifestaciones de las enfermedades; por ello, el alumno debe vincularlas de forma razonada con su fisiopatología correspondiente. En nuestro ámbito académico, esos aspectos teóricos de *introducción a la medicina clínica* se han agrupado tradicionalmente bajo la denominación de Patología General, que era como se designaba la primera edición de este libro. No obstante, siguiendo criterios educativos unificadores propuestos por la Unión Europea, y acorde con la tendencia general en nuestras universidades, se ha modificado el título de

esta segunda edición, no su orientación, incluyendo una referencia expresa a sus objetivos fundamentales: la fisiopatología y la semiología.

La obra consta de diez partes. La primera contiene *generalidades* aplicables a cualquiera de los aparatos y sistemas del organismo, que se desglosan en el estudio de la lesión y muerte celular, sustrato de gran número de enfermedades, de las causas generales de enfermedad (agentes microbianos, tóxicos, hipoxia, entorno ambiental, trastornos del genoma, tumores) y de las formas normales y patológicas de reacción del organismo ante todo aquello que amenace su integridad (respuesta inmune). En las nueve partes siguientes, esos conocimientos generales se aplican a la patología específica de los diversos órganos y sistemas, tomando como referencia primordial los síndromes, no enfermedades concretas. Se entiende por *síndrome* un conjunto de síntomas y signos determinados por un mecanismo común; en otras palabras: el síndrome engloba lo que tienen en común enfermedades distintas (p. ej., el síndrome de condensación neumónica engloba los aspectos comunes de la neumonía, la hemorragia pulmonar y el edema pulmonar). Lo más destacado de cada capítulo se resume al final del mismo en un conjunto de *puntos clave*.

Además de incorporar los conocimientos más relevantes surgidos desde que se publicó la primera edición, la actual también presenta otras novedades. Así, a modo de *apéndice*, se incluye una serie de casos y problemas clínicos denominados ejemplares porque

son representativos de la actividad clínica diaria, y están dirigidos preferentemente a alumnos que se inician en ella. Como complemento al texto, se ha diseñado un *sitio web* cuyos contenidos son: *a)* capítulo electrónico, en el que se exponen nociones básicas de biología celular y molecular, pilares de la medicina actual (www en los márgenes del libro indica que dentro del texto se remite a este capítulo electrónico); *b)* resolución, mediante un análisis razonado, de los casos clínicos expuestos en el texto; *c)* selección de algoritmos en los que, a partir de un problema concreto, van considerándose de forma escalonada las opciones diagnósticas prioritarias, con objeto de introducir al alumno en el ejercicio del diagnóstico diferencial; *d)* autoevaluación mediante preguntas de

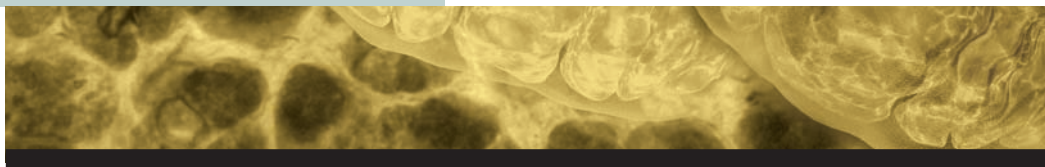
elección múltiple, con razonamiento de la respuesta correcta; *e)* nuevas lecturas, una selección actualizada de la bibliografía fundamental referida a cada parte del texto, y *f)* recursos en Internet, cuyo objetivo es aportar una ayuda para ampliar conocimientos y resolver dudas concretas.

Al elaborar los capítulos de este libro, he procurado hacerlo de la manera más sencilla que he sido capaz, pero sin una simplificación excesiva. Espero haberlos situado en ese punto ideal que media entre lo demasiado difícil y lo demasiado fácil (y a menudo inexacto) para el alumno.

Salamanca, junio de 2010
F. JAVIER LASO

www.siempre-medicina.com

AGRADECIMIENTOS



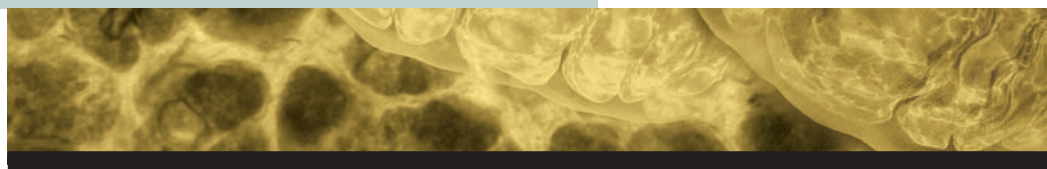
Expreso mi reconocimiento y gratitud por su estrecha colaboración a:

Miguel Marcos Martín, Médico Adjunto del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Salamanca y Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca.

José Javier Arce Arce, Profesor Asociado del Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología Médica de la Universidad de Salamanca.

www.siempre-medicina.com

GLOSARIO DE SIGLAS EN INGLÉS



- ADAMTS** *A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs* (desintegrina y metaloproteínasa con dominios tipo trombospondina)
- ADCC** *Antibody dependent cellular cytotoxicity* (citotoxicidad mediada por células, dependiente de anticuerpos)
- ANCA** *Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies* (autoanticuerpos anticitoplasma de neutrófilos)
- BAO** *Basal acid output* (secreción ácida basal)
- BUN** *Blood urea nitrogen* (nitrógeno ureico en la sangre)
- CaMK** *Ca²⁺/calmodulin kinase* (cinasa dependiente del complejo calcio-calmodulina)
- CARS** *Compensatory antiinflammatory response syndrome* (síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria)
- CASPASE** *Cysteine-aspartic protease* (cisteín proteasas específicas de ácido aspártico)
- CD** *Cluster of differentiation* (grupo de diferenciación)
- CDK** *Cyclin dependent kinases* (cinasas dependientes de ciclinas)
- CETP** *Cholesterol ester transfer protein* (proteína transportadora de ésteres de colesterol)
- CFU** *Colony-forming unit* (unidad formadora de colonias)
- CSF** *Colony-stimulating factor* (factor estimulante de colonias)
- CMOAT** *Canalicular multispecific organic anion transport* (transportador canalicular multiespecífico de aniones orgánicos)
- DAG** *Dystrophin associated glucoproteins* (glicoproteínas asociadas a distrofina)
- DLCO** *Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide* (capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono)
- ERV** *Expiratory reserve volume* (volumen de reserva espiratorio)
- FADD** *Fas associating protein with death domain* (proteína asociada a fas con dominio de muerte)
- FEV₁** *Forced expiratory volume in one second* (volumen espiratorio máximo en el primer segundo)
- FISH** *Fluorescent in situ hybridization* (hibridación *in situ* fluorescente)
- FRC** *Functional residual capacity* (capacidad residual funcional)
- FVC** *Forced vital capacity* (capacidad vital forzada)
- GIP** *Gastrin inhibitory polypeptide* (péptido inhibidor gástrico)
- HDL** *High density lipoprotein* (lipoproteína de densidad alta)
- HIF** *Hypoxia-induced factor* (factor inducible por hipoxia)
- HLA** *Human leukocyte antigens* (antígenos leucocitarios humanos)
- ICAM** *Intercellular adhesion molecule* (molécula de adhesión intercelular)
- IDL** *Intermediate density lipoprotein* (lipoproteína de densidad intermedia)
- IGF** *Insulin-like growth factor* (factor de crecimiento insulínico)
- IL** *Interleukin* (interleucina)
- IRV** *Inspiratory reserve volume* (volumen de reserva inspiratorio)
- JAK** *Janus kinase* (cinasa Jano)
- KAR** *Killer activating receptor associated* (receptor activador de las células *natural killer*)
- KIR** *Killer Immunoglobulin-like receptor* (receptor de tipo inmunoglobulina de las células *natural killer*)
- LBP** *Lipopolysaccharide binding protein* (proteína fijadora de lipopolisacárido)
- LDL** *Low density lipoprotein* (lipoproteína de densidad baja)
- MAC** *Membrane attack complex* (complejo de ataque a la membrana)

MAO	<i>Maximal acid output</i> (secreción ácida máxima)	SIRS	<i>Systemic inflammatory response syndrome</i> (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica)
MAPK	<i>Mitogen activated protein kinase</i> (proteín- cinasa activada por mitógenos)	SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i> (polimorfismo de un solo nucleótido)
MEN	<i>Multiple endocrine neoplasia</i> (neoplasia endo- crina múltiple)	STAT	<i>Signal transducer and activator of transcrip- tion</i> (transductor de la señal y activador de la trans- cripción)
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i> (complejo mayor de histocompatibilidad)	TAP	<i>Transporters associated with antigen presenta- tion</i> (transportadores asociados con la presentación del procesamiento del antígeno)
MODS	<i>Multiple organ dysfunction syndrome</i> (síndro- me de disfunción multiorgánica)	TGF	<i>Transforming growth factor</i> (factor transfor- mante de crecimiento)
NF-κB	<i>Nuclear factor κ B</i> (factor de transcripción nu- clear κ B)	TLC	<i>Total lung capacity</i> (capacidad pulmonar total)
NK	<i>Natural killer</i> (célula asesina natural)	TLR	<i>Toll-like receptor</i> (receptor de tipo <i>toll</i> *)
PAF	<i>Platelet activating factor</i> (factor activador de las plaquetas)	TNF	<i>Tumor necrosis factor</i> (factor de necrosis tumoral)
PAMP	<i>Pathogen associated molecular pattern</i> (pa- trón molecular asociado a patógenos)	TNFR	<i>Tumor necrosis factor receptor</i> (receptor del factor de necrosis tumoral)
PAO	<i>Peak acid output</i> (pico de secreción ácida máxima)	TRADD	<i>TNF receptor associated death domain</i> (domi- nio de muerte asociado al TNFR)
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> (reacción en cadena de la polimerasa)	TSI	<i>Thyroid stimulating immunoglobulins</i> (inmuno- globulinas estimulantes del tiroides)
PDS	<i>Paroxysmal depolarization shift</i> (cambio pa- roxístico de despolarización)	VC	<i>Vital capacity</i> (capacidad vital)
PECAM	<i>Platelet endothelium cell adhesion molecule</i> (molécula de adhesión plaqueta-endotelio)	VCAM	<i>Vascular cell adhesion molecule</i> (molécula de adhesión al endotelio vascular)
PKA	<i>Protein kinase A</i> (proteín- <i>cinasa</i> A)	VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i> (factor de cre- cimiento del endotelio vascular)
PKC	<i>Protein kinase C</i> (proteín- <i>cinasa</i> C)	VIP	<i>Vasoactive intestinal polypeptide</i> (péptido intesti- nal vasoactivo)
PRR	<i>Pattern recognition receptor</i> (receptor de reco- nocimiento de patrones)	VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i> (lipoproteína de densidad muy baja)
REM	<i>Rapid eye movement</i> (movimiento ocular rá- pido)	VT	<i>Tidal volume</i> (volumen corriente)
RV	<i>Residual volume</i> (volumen residual)		

* En este concepto, la palabra *toll* no proviene del inglés (*toll*: peaje), sino del alemán (*toll*: estupendo, genial, «guay»), ya que fue introducida por el científico alemán que descubrió estos receptores; aunque se tiende a utilizar en español la expresión «receptor de tipo peaje», la más correcta sería «receptor de tipo *toll*».

LESIÓN Y MUERTE CELULAR. ENVEJECIMIENTO

LESIÓN Y MUERTE CELULAR

Depleción celular de ATP
Exceso de calcio libre en el citosol
Exceso de radicales libres
Necrosis
Apoptosis

ENVEJECIMIENTO

Reloj del envejecimiento
Acumulación progresiva de lesiones

LESIÓN Y MUERTE CELULAR

Dentro de unos límites, las células pueden adaptarse a circunstancias patológicas exógenas o endógenas que tienden a alterar su función o su estructura (p. ej., acción de chaperonas, autofagia; *v. cap.-e*). Sin embargo, cuando se excede la capacidad de respuesta adaptativa celular, ya sea porque se trata de una agresión aguda intensa, porque la agresión es persistente o, incluso, debido a las propias características de la célula agredida (p. ej., es más vulnerable una célula del músculo cardíaco que del músculo esquelético), sobrevienen una serie de cambios que, en conjunto, reciben la denominación, bastante imprecisa, de lesión celular.

La lesión celular es potencialmente reversible, pero si es intensa puede llegarse a alcanzar un «punto de no retorno» que lleva necesariamente a la muerte de la célula bajo dos modalidades fundamentales: **necrosis** y **apoptosis**. Además de estas dos formas de muerte celular, cabe la posibilidad de que la *autofagia*, una respuesta adaptativa de las células consistente en la digestión por enzimas lisosómicas de organelas deterioradas en situaciones de estrés celular, esté relacionada con la muerte denominada de tipo II (el tipo I correspondería a

la apoptosis y el III a la necrosis), debida a la autodigestión de organelas indemnes.

Las posibles causas de lesión y, en su caso, subsiguiente muerte celular son de naturaleza muy diversa:

- *Microorganismos* (v. cap. 5).
- *Agentes tóxicos* (v. cap. 6).
- *Hipoxia*: es un estado en el cual la oxigenación de los tejidos resulta inadecuada para atender a sus necesidades metabólicas. Su modalidad con mayor repercusión sobre la célula es la hipoxia isquémica, ya que en ella fracasa el aporte no sólo de oxígeno, sino también de sustratos metabólicos, fundamentalmente la glucosa (v. cap. 7).
- *Factores medioambientales*: por ejemplo, el frío, el calor, la altitud o las radiaciones (v. cap. 8).
- *Traumatismos*.
- *Respuesta inmune*: la lesión es un «precio a pagar» por responder frente a agentes (p. ej., microorganismos) que ponen en peligro la integridad del individuo; otras veces es la propia respuesta inmune la que tiene un significado patológico, como ocurre en la hipersensibilidad y en la autoinmunidad (v. caps. 2-4).
- *Trastornos genéticos* (v. cap. 9).

Los principales **mecanismos de lesión y muerte celular**, con estrechas relaciones entre ellos, son:

- Depleción celular de ATP.
- Exceso de calcio libre en el citosol.
- Exceso de radicales libres.

DEPLECIÓN CELULAR DE ATP

La depleción de ATP es un mecanismo fundamental de la lesión celular provocada por hipoxia isquémica y por algunos agentes tóxicos, ya que en esas circunstancias: *a*) se produce una lesión mitocondrial que impide la síntesis de ATP a través de la fosforilación oxidativa, y *b*) la glucólisis es la única fuente de obtención de energía

en condiciones de anaerobiosis, pero tan sólo proporciona 2 moléculas de ATP. Deben, por tanto, utilizarse las reservas de ATP, y a medida que se agotan, la consiguiente depleción energética condiciona el **fracaso de sistemas de transporte activo** de moléculas a través de la membrana celular y de otras membranas, como la mitocondrial o la del retículo endoplásmico. Las bombas iónicas cuya alteración tiene mayor trascendencia son las que intervienen en el transporte activo de sodio (aumenta, por ello, su concentración en el interior de la célula, provocando un edema de la misma) y de calcio (tiende a acumularse en el citosol, con las consecuencias que se describen a continuación).

EXCESO DE CALCIO LIBRE EN EL CITOSOL

En condiciones normales, la mayor parte del calcio intracelular está confinado en las mitocondrias y en el retículo endoplásmico, por la actuación de sendas bombas Ca^{2+} ATPasa que lo introducen en dichas organelas. Tanto la mencionada depleción energética como la acción directa de agentes lesivos pueden facilitar la salida de calcio desde el retículo endoplásmico al citosol, así como su entrada al mismo desde el espacio extracelular.

El incremento de calcio en el citosol activa una serie de enzimas, con las consecuencias siguientes (fig. 1-1):

- **Depleción energética:** es debida a la activación de la ATPasa, que hidroliza ATP.
- **Rotura de membranas celulares:** la producen fosfolipasas activadas. La afectación de la membrana celular altera la homeostasis osmótica e iónica del interior de la célula; la lesión de organelas como las mitocondrias o los lisosomas produce defectos de obtención

de energía o la liberación de enzimas lisosómicas lesivas, respectivamente.

- **Inflamación:** al actuar las fosfolipasas sobre los lípidos de la membrana se genera ácido araquidónico, cuyos metabolitos (eicosanoides) son mediadores de la inflamación (v. cap. 2).
- **Degradación de proteínas estructurales** (citoesqueleto) y **enzimáticas:** es la consecuencia de la activación de proteasas.
- **Lesión del ADN:** intervienen endonucleasas que rompen la estructura de los nucleótidos.

EXCESO DE RADICALES LIBRES

Se denomina radical libre a toda especie molecular que contiene uno o más electrones no apareados en sus orbitales. Este cambio confiere una gran inestabilidad química, por lo que, para recuperar su configuración electrónica normal, el radical libre tiende a reaccionar con moléculas vecinas y a adquirir electrones de ellas, es decir, a oxidarlas; por este motivo, los radicales libres también se conocen como **especies reactivas**. La pérdida de electrones de las moléculas «atacadas» por radicales libres las convierte en nuevas especies reactivas, que actúan sobre otras moléculas, promoviendo así una reacción en cadena.

Radicales libres de oxígeno

En el curso de las reacciones de oxidación-reducción celular en las que interviene el oxígeno (p. ej., las catalizadas por xantinoxidasa o NADPH oxidasa) se producen reducciones parciales de dicha molécula por aceptación de 1 o 2 electrones, generándose pequeñas cantidades de radicales libres de oxígeno, entre los que se incluyen el *radical superóxido* (O_2^-) y el *radical hidroxilo* (OH^\bullet). En la parte superior de la figura 1.2 se resume el proceso de formación de radicales libres de oxígeno y se incluyen los sistemas antioxidantes, constituidos por enzimas que inactivan las especies reactivas.

Cuando existe un desequilibrio entre generación e inactivación de radicales libres a favor de la primera, el resultado es un exceso del contenido intracelular de esas sustancias, lo que se conoce como **estrés oxidativo**. De entre las múltiples causas de lesión y muerte celular, el estrés oxidativo es el mecanismo fundamental del daño celular inducido por: a) radiaciones ionizantes, que al actuar sobre el agua celular generan radicales hidroxilo; b) tóxicos cuyo metabolismo condiciona una depleción de enzimas antioxidantes del ciclo del glutatión (p. ej., efecto tóxico del paracetamol); c) respuesta inmune inespecífica (fagocitosis e inflamación); d) isquemia, sobre todo durante la reperusión tisular, y e) exceso de hierro o cobre libres en los parénquimas, lo que genera cantidades altas del radical hidroxilo.

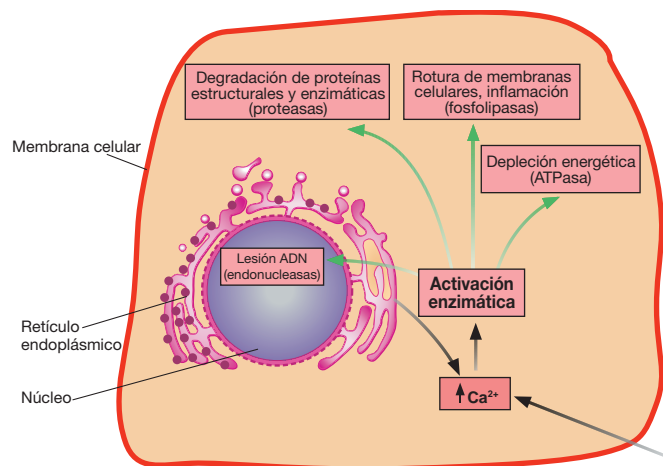


Figura 1-1 Procedencia del calcio citosólico y consecuencias del incremento de su concentración.

Las principales consecuencias del estrés oxidativo son (fig. 1-2):

- **Oxidación de lípidos y proteínas:** los radicales libres de oxígeno, especialmente el OH^\bullet , actúan sobre los dobles enlaces de los ácidos grasos poliinsaturados de los lípidos de membrana generando, a su vez, radicales lipídicos que pueden reaccionar con nuevas moléculas de ácido graso poliinsaturado, intensificando la lesión. La oxidación de proteínas trae consigo la degradación de proteínas estructurales y la inactivación de enzimas. Al igual que en el exceso de calcio libre en el citosol, destaca la lesión de la membrana celular y de organelas como la mitocondria y los lisosomas.
- **Lesión del ADN:** incluye la rotura de sus dos cadenas de nucleótidos y cambios en la estructura de sus bases nitrogenadas, con las consiguientes mutaciones.
- **Acción proinflamatoria:** los radicales libres de oxígeno activan el factor nuclear kappa B (NF κ B), un factor de transcripción de diversos mediadores de la inflamación (p. ej., citocinas proinflamatorias, eicosanoides). A su vez, como se ha indicado antes, en la inflamación se liberan también radicales libres de oxígeno, creándose por tanto un círculo vicioso.

Radicales libres de nitrógeno

Además de los radicales libres de oxígeno, también tienen efectos patológicos los radicales libres de nitrógeno; por ejemplo, el radical óxido nítrico (NO^\bullet), generado a partir de la *L*-arginina, puede lesionar la célula de forma directa o indirecta por conversión en otras especies altamente reactivas, tras unirse con el radical superóxido (p. ej., anión peroxinitrito: ONOO^-).

NECROSIS

Sus principales características morfológicas son el edema celular y de sus organelas (p. ej., mitocondrias, lisosomas) por la entrada a la célula de fluido extracelular, debido al fallo de sistemas de transporte activo de sodio y calcio como consecuencia de una depleción de ATP; finalmente se produce la rotura de las membranas celulares. La acción lesiva del exceso de calcio intracelular también es importante en el desarrollo de necrosis. Es característico que la necrosis se acompañe de una respuesta inflamatoria, que extiende la lesión a estructuras colindantes y que está mediada por sustancias proinflamatorias sintetizadas por los macrófagos al fagocitar restos necróticos.

APOPTOSIS

Se trata de una forma de muerte celular mediada por la propia maquinaria enzimática de la célula, que ejecu-

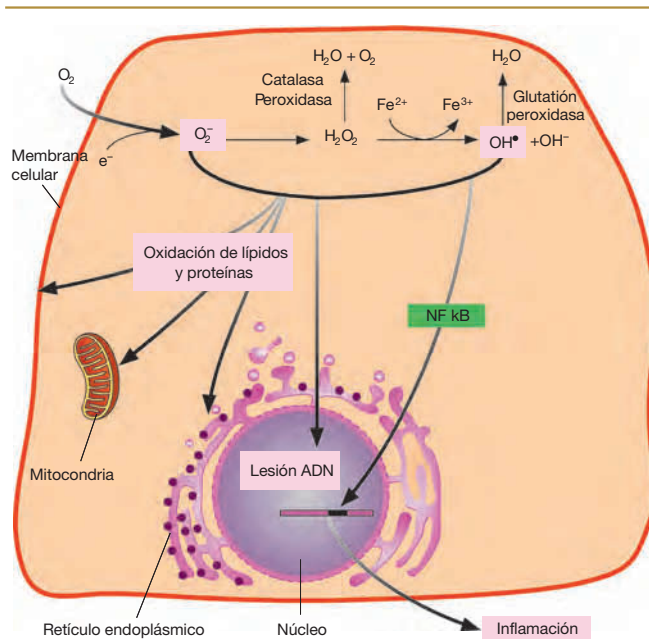


Figura 1-2 Síntesis e inactivación de radicales libres de oxígeno y consecuencias del incremento de su concentración. NF κ B: factor nuclear kappa B; O_2^- : radical superóxido; OH^\bullet : radical hidroxilo.

ta un «programa de autodestrucción». Además de presentarse en condiciones patológicas, la apoptosis es un mecanismo fisiológico de eliminación de células innecesarias para el organismo, interviniendo en procesos tales como el desarrollo embrionario, el crecimiento e involución de los tejidos (precisamente el vocablo apoptosis procede de un término griego que hace referencia a la caída de los pétalos de las flores o de las hojas de los árboles en otoño) o la regulación de la respuesta inmune. Salvo en determinadas circunstancias patológicas, la apoptosis no se asocia con inflamación, un dato que la diferencia de la necrosis.

Programa de autodestrucción

En la ejecución del programa de autodestrucción es clave la activación de unas proteasas denominadas **cas-pasas** (*caspase*), expresadas en la célula como procaspasas. Al activarse sucesivamente en cascada, las caspasas hidrolizan proteínas estructurales enzimáticas y activan endonucleasas, lesivas para el ADN.

Como consecuencia de lo anterior, se producen los cambios celulares característicos de la apoptosis: constricción celular, condensación y fragmentación de la cromatina y formación de cuerpos apoptóticos, que contienen restos de organelas y otros componentes citosólicos, rodeados por una membrana; la expresión en esa membrana de determinadas moléculas (p. ej., fosfatidilserina y trombospondina) condiciona la fagocitosis de

los cuerpos apoptóticos, tanto por macrófagos como por células circundantes sin que, en condiciones normales, ello se acompañe de producción de mediadores de la inflamación.

Activación de caspasas

Dos son las vías fundamentales por las cuales pueden ser activadas las caspasas: *a) vía extrínseca*, que se inicia, sobre todo, por la interacción de receptores de membrana con sus ligandos respectivos, y *b) vía intrínseca*, llamada así porque depende de la intervención de las mitocondrias.

Los principales activadores de las caspasas son (fig. 1-3):

- **Interacción ligando-receptor:** determinados receptores de membrana poseen dominios citoplasmáticos, o «regiones de reconocimiento de muerte celular», que permiten la unión de dichos receptores a unas «proteínas adaptadoras» capaces de activar las caspasas. Por ejemplo, la interacción entre el *receptor de membrana Fas* y su *correspondiente ligando (FasL)* provoca la unión de dicho receptor con la proteína adaptadora FADD (acrónimo cuyo significado es «dominio de muerte asociado a Fas»); ésta es una de las formas de actuación de los linfocitos T citotóxicos en la respuesta inmune (v. fig. 3-1). Asimismo, al unirse el *factor de necrosis tumo-*

ral α (TNF α) (una citocina proinflamatoria) a su *receptor TNFR1*, este último interactúa con la proteína adaptadora TRADD («dominio de muerte asociado a TNFR»), y ésta, a su vez, también reacciona con la proteína FADD, activándose finalmente las caspasas.

- **Citotoxicidad:** tanto los linfocitos T citotóxicos como las células natural killer son capaces de inducir apoptosis mediante la secreción de granzimas, que acceden a las células a través de poros formados en la membrana celular y, una vez en el interior, activan directamente las caspasas.
- **Defecto de interacción fisiológica ligando-receptor:** la falta de determinadas hormonas o factores de crecimiento determina una liberación de citocromo C desde las mitocondrias; la unión del citocromo C con el factor activador de proteasa proapoptótico (Apaf-1) forma un complejo activador de caspasas.
- **Exceso de radicales libres:** induce apoptosis principalmente por dos vías: *a)* alteración de la membrana mitocondrial, que provoca la salida de citocromo C, y *b)* lesión del ADN, que si no puede repararse determina la inducción de apoptosis por activación de caspasas a través de la proteína p53.
- **Exceso de calcio libre en el citosol:** curiosamente, mientras que el calcio procedente del exterior de la célula provoca necrosis (v. antes), el que procede del retículo endoplásmico induce apoptosis.

Modulación de la apoptosis (fig. 1-4)

Existen numerosas proteínas celulares que modulan la activación apoptótica, favoreciéndola o inhibiéndola. Las más relevantes son las proteínas de la familia Bcl-2 y las proteínas inhibidoras de caspasas.

Las **proteínas de la familia Bcl-2** forman un conjunto de factores proapoptóticos (p. ej., proteínas Bad y Bax) y antiapoptóticos (p. ej., proteínas Bcl-2 y Bcl-XL) cuyas funciones más destacadas son:

- **Regulación de la permeabilidad mitocondrial:** influye sobre la liberación del citocromo C. Las proteínas Bad y Bax forman grandes poros en la membrana de la mitocondria que aumentan su permeabilidad, liberándose citocromo C; por el contrario, la proteína Bcl-2 impide la salida de dicho citocromo desde la mitocondria.
- **Inactivación de factores proapoptóticos:** por ejemplo, la proteína Bcl-XL inactiva el Apaf-1, un factor que, como ya se ha indicado, es necesario para la activación de las caspasas por el citocromo C.

Entre las **proteínas inhibidoras de caspasas**, destacan las proteínas IAP, como la XIAP y la survivina.

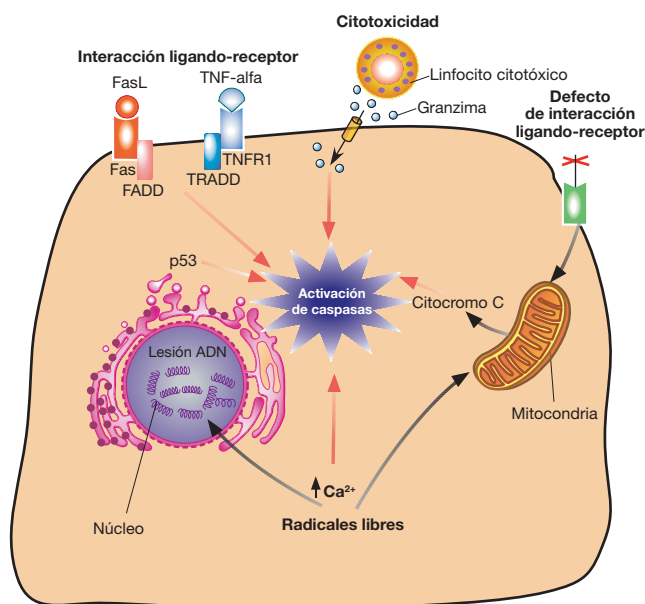


Figura 1-3 Formas de activación del programa de autodestrucción en la apoptosis. FADD (Fas-associating protein with death domain); TNFR1: receptor del factor de necrosis tumoral; TRADD (TNF receptor-associated death domain).

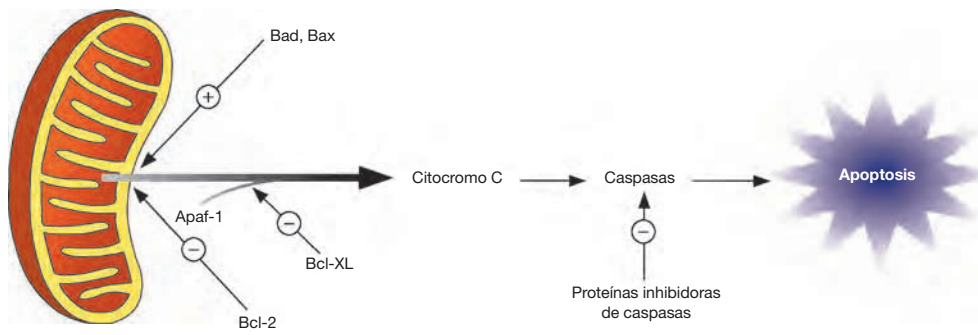


Figura 1-4 Interrelaciones entre los factores moduladores de la apoptosis.

ENVEJECIMIENTO

Las células del organismo se deterioran de forma inexorable con la edad, mostrando alteraciones morfológicas en el núcleo y las organelas, junto con depósitos de pigmentos (lipofusina) y de proteínas con plegamiento anómalo. Además, se producen alteraciones celulares funcionales tales como una disminución de la capacidad para obtener nutrientes y energía, reducción de la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos y una mayor susceptibilidad al daño celular, a lo que se suma una dificultad para reparar las lesiones.

Los cambios celulares determinan una serie de alteraciones funcionales y morfológicas en el conjunto de los órganos y sistemas (tabla 1-1), lo que determina la «**fragilidad**» de las personas ancianas, término usado para designar su especial susceptibilidad a la enfermedad.

Las alteraciones asociadas con el envejecimiento podrían ser el resultado de la conjunción de factores genéticos predeterminados («reloj» del envejecimiento) y condicionantes externos que provocan una acumulación de lesiones celulares a lo largo de la vida del individuo.

RELOJ DEL ENVEJECIMIENTO

Las células de nuestro organismo pueden dividirse sólo un número determinado de veces, tras lo cual se ven abocadas a un estado sin capacidad mitótica, conocido como **senescencia celular**. Este fenómeno depende de:

- «*Genes del reloj*» o de longevidad: son capaces de controlar la rapidez con la que se envejece; el gen más relevante parece ser el *daf-2*, presente en el nematodo *Caenorhabditis elegans*, de forma que cuando sufre una mutación la vida del gusano se alarga.
- **Telómeros y actividad de la telomerasa**: los telómeros son secuencias repetitivas de ADN, localizadas en los extremos cromosómicos; su longitud se mantiene gracias a la enzima telomerasa. En cada división celular en un organismo adulto se produce una disminución de la longitud del telómero, de tal forma que cuando

el acortamiento llega a un «punto crítico» la célula deja de dividirse. El aumento de actividad de la telomerasa se ha implicado en la inmortalidad celular que consiguen las células en el cáncer.

ACUMULACIÓN PROGRESIVA DE LESIONES

Como ya se ha mencionado en este capítulo, las estructuras celulares están continuamente sometidas a

Tabla 1-1. Principales cambios funcionales vinculados al envejecimiento

Cambio funcional	
Sistema inmune	Defecto de respuesta inmune inespecífica y específica
Aparato respiratorio	Disminución de la distensibilidad de la caja torácica y menor eficacia de los músculos ventilatorios (trastorno ventilatorio restrictivo) Menor elasticidad pulmonar por atrofia de fibras elásticas (trastorno ventilatorio obstructivo)
Aparato circulatorio	Deterioro de la contractilidad, con descenso del volumen sistólico Disminución de la distensibilidad ventricular y descenso de la repleción diastólica Menor distensibilidad de las grandes arterias (hipertensión arterial sistólica)
Sistema nefrouinario	Disminución del filtrado glomerular Disminución de la reabsorción y secreción tubulares Trastornos del tránsito urinario por hipertrofia de próstata
Sangre	Defecto de la pared vascular, que conlleva fragilidad (púrpura senil)
Aparato locomotor	Pérdida de masa ósea (riesgo de osteoporosis involutiva) Menor resistencia del cartilago articular (riesgo de artrosis)
Metabolismo y sistema endocrino	Disminución de la tolerancia a la glucosa Disminución de andrógenos y estrógenos
Sistema nervioso	Respuesta simpática defectuosa (riesgo de hipotermia) Reflejo barorreceptor defectuoso (hipotensión ortostática) Disminución de funciones sensoriales Deterioro de funciones cognitivas Deterioro de la coordinación motora (tendencia a caídas)

factores con capacidad lesiva derivados de la propia actividad fisiológica (p. ej., radicales libres generados en los procesos metabólicos de la célula) o de exposición habitual (p. ej., radiaciones solares, humo producido por la combustión del tabaco). En la célula existen mecanismos que tratan de contrarrestar sus efectos, como son los sistemas de defensa antioxidante antes citados o los mecanismos de reparación del ADN (*v. cap.-e*). Diversos hechos ponen en relación la longevidad celular con

el grado de equilibrio alcanzado entre lesiones celulares repetitivas y sus mecanismos de reparación. Por ejemplo, la longevidad en distintas especies es mayor cuando se reduce la producción de radicales libres o aumenta la expresión de superóxido dismutasa; síndromes como la ataxia telangiectasia, en los que se afectan los mecanismos de reparación del ADN, muestran, entre otras manifestaciones, un envejecimiento prematuro.

PUNTOS CLAVE

- Las causas de lesión y muerte celular incluyen microorganismos, agentes tóxicos, hipoxia (en particular la isquemia), factores medioambientales, traumatismos, respuesta inmune y alteraciones genéticas.
- Se distinguen dos modalidades fundamentales de muerte celular: necrosis y apoptosis.
- Los principales mecanismos de lesión y muerte celular son la depleción celular de ATP, el exceso de calcio libre en el citosol y el aumento de radicales libres.
- La depleción celular de ATP trae consigo una alteración de las bombas iónicas de transporte activo transmembrana (transporte de sodio y de calcio). El aumento del calcio citosólico libre activa enzimas como la ATPasa, fosfolipasas, proteasas y endonucleasas. El exceso de radicales libres produce la oxidación de lípidos y proteínas, lesiona el ADN y promueve inflamación.
- La necrosis se acompaña de respuesta inflamatoria; la apoptosis, no.
- La apoptosis es el resultado de un programa de autodestrucción celular en el que ocupan un lugar central las enzimas denominadas caspasas, que se activan por una vía extrínseca (p. ej., interacción de Fas y FasL) o intrínseca, que se inicia con la liberación mitocondrial de citocromo C.
- Las caspasas activadas hidrolizan proteínas estructurales y enzimáticas, y activan otras enzimas, como las endonucleasas que lesionan el ADN.
- Entre las proteínas intracelulares reguladoras de la apoptosis, destacan las de la familia Bcl-2 y las inhibidoras de las proteasas.
- El envejecimiento puede explicarse por la conjunción de factores genéticos (genes de longevidad, acortamiento progresivo de los telómeros) y ambientales; estos últimos provocan una «acumulación» de lesiones celulares a lo largo de la vida del individuo.

ASPECTOS GENERALES DEL SISTEMA INMUNE. RESPUESTA INMUNE INESPECÍFICA

ASPECTOS GENERALES DEL SISTEMA INMUNE

RESPUESTA INMUNE INESPECÍFICA

Citotoxicidad mediada por células NK
Fagocitosis
Inflamación

ASPECTOS GENERALES DEL SISTEMA INMUNE

En un sentido amplio, el sistema inmune (inmune significa «estar libre de carga») comprende un conjunto de mecanismos inespecíficos y específicos (fig. 2-1) que tienden a mantener la integridad estructural y funcional del individuo, sobre todo frente a la agresión de microorganismos patógenos y a la transformación neoplásica de células propias; el sistema inmune también responde ante muchas otras causas de enfermedad, como la isquemia, los factores medioambientales, traumatismos, etc.

La **respuesta inmune inespecífica**, asimismo llamada **inmunidad innata**, es estereotipada e independiente de la naturaleza del agente «agresor» y de la existencia o no de contactos previos con él. Aparte de la protección antiinfecciosa que ejercen las *barreras naturales cutaneomucosas* y sus secreciones (v. cap. 5), en la inmunidad innata se incluyen tres formas de actuación:

- *Citotoxicidad mediada por células natural killer (NK)* o células linfoides «asesinas» naturales.
- *Fagocitosis.*
- *Inflamación:* consiste en una serie de alteraciones que tienen lugar en el tejido agredido (*fenómenos tisulares locales*), a las que acompañan fenómenos sistémicos conocidos de forma genérica como *reacción de fase aguda*. En la inflamación intervienen el endotelio vascular, los leucocitos polimorfonucleares (habitualmente neutrófilos) y una serie de mediadores químicos.

La **respuesta inmune específica** para cada sustancia extraña (*antígeno*) que entra en contacto con nuestro

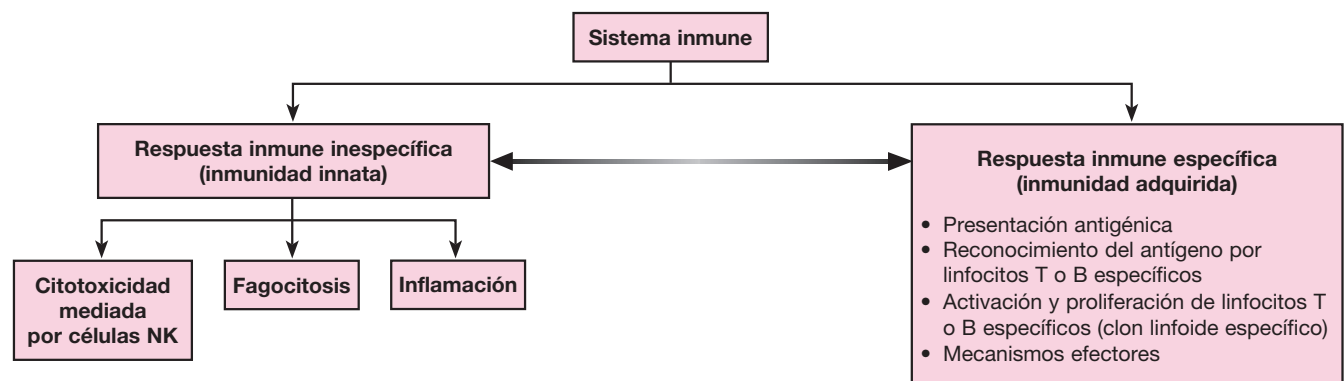


Figura 2-1 Tipos de respuesta inmune.

organismo también se conoce como **inmunidad adquirida**. Tiene lugar en los órganos linfoides periféricos y comprende dos modalidades: *a) respuesta inmune mediada por linfocitos T* o timodependientes, que adquieren en el timo su capacidad de responder específicamente contra los antígenos, y *b) respuesta inmune mediada por linfocitos B* o bursodependientes, llamados así porque en las aves adquieren su competencia inmune específica en la bolsa de Fabricio, cometido que en la especie humana tiene lugar en la médula ósea. La respuesta inmune específica se desarrolla en varias fases consecutivas (fig. 2-1):

- **Presentación del antígeno a las células linfoides:** esta función puede desarrollarla cualquier célula nucleada del individuo o las células presentadoras llamadas «profesionales» (macrófagos, células dendríticas y linfocitos B).
- **Reconocimiento del antígeno:** lo efectúa la célula linfoide, que dispone de un receptor específico para el antígeno concreto. Los linfocitos B son capaces de reconocer un antígeno en su forma natural, mientras que los linfocitos T sólo reconocen antígenos que hayan sido «procesados» en el interior de una célula presentadora.
- **Activación y proliferación linfoide:** tras ser reconocido, el antígeno se une con el receptor específico del linfocito, lo cual provoca la activación linfoide; el linfocito activado prolifera y se diferencia, constituyéndose así un clon linfoide T o B específico (clon: una célula y toda su progenie).
- **Mecanismos efectores:** los *linfocitos T citotóxicos* proceden directamente contra el antígeno. Los *linfocitos T cooperadores* o linfocitos Th (h = *helper*) se denominan así porque, mediante la secreción de citocinas (*v. cap.-e*), colaboran con otras células del sistema inmune para que éstas actúen de forma adecuada contra al antígeno. Los linfocitos B ejercen su acción a través de los *anticuerpos (inmunoglobulinas)* que secretan, para lo cual requieren generalmente la ayuda de linfocitos T cooperadores.

Una vez finalizado el proceso, algunos linfocitos T o B que han participado en la respuesta conservan memoria de la misma (*memoria inmunológica*), de modo que al ponerse de nuevo en contacto con el antígeno la respuesta inmune específica contra él se desarrolla con mayor intensidad y rapidez.

El sistema inmune constituye una **unidad ubicua**. Es una unidad por la estrecha interrelación existente entre las dos formas de respuesta inmune. La ubicuidad está determinada por la dispersión sistémica del tejido linfoide, así como por los flujos migratorios continuos a través de la circulación sistémica o linfática de los

elementos celulares del sistema inmune; en consecuencia, la respuesta inmune puede localizarse en cualquier tejido.

RESPUESTA INMUNE INESPECÍFICA

CITOTOXICIDAD MEDIADA POR CÉLULAS NK

Las células NK disponen de dos tipos de receptores en su membrana (fig. 2-2 A): KAR y KIR. El receptor KAR reconoce e interactúa con moléculas presentes en la membrana de todas las células nucleadas, lo que propicia la muerte («asesinato») de éstas; en contrapartida, el KIR se une a su ligando celular, que son moléculas de clase I del sistema HLA (tabla 2-1), generándose habitualmente una señal que inhibe la muerte de la célula.

Las células NK intervienen en la respuesta inmune inespecífica antitumoral y antivírica (fig. 2-2 B). Dado que las células tumorales y las infectadas por virus (en particular los herpesvirus) expresan en su membrana menos moléculas de clase I del sistema HLA, su contacto con las células NK se realiza fundamentalmente a través de los receptores KAR, perdiendo así la influencia inhibidora de los receptores KIR. Como consecuencia de ello, las células NK liberan perforinas y granzimas contenidas en sus gránulos intracitoplasmáticos, que ejercen las acciones citotóxicas siguientes:

- **Lisis osmótica:** es debida al paso de agua al citosol a través de los poros que forman las perforinas incrustadas en la membrana de la célula.
- **Apoptosis:** la provoca la activación de caspasas por efecto de las granzimas introducidas en el interior de la célula diana a través de los poros de perforina.

Tabla 2-1. Localización, distribución y función del sistema HLA

	Moléculas HLA de clase I	Moléculas HLA de clase II
<i>Loci</i>	HLA-A, -B, -C	HLA-DR, -DP, -DQ
<i>Distribución</i>	Células nucleadas y plaquetas	Monocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos B, endotelio
<i>Interacción</i>	Linfocitos T CD8 ⁺ , receptor KIR de células NK	Linfocitos T CD4 ⁺
<i>Presentación de antígenos</i>	Antígenos intracelulares	Antígenos extracelulares

El sistema HLA (*human leucocyte antigens*, antígenos leucocitarios humanos porque se describió inicialmente en leucocitos) constituye el principal determinante de histocompatibilidad humana, y por eso también se le conoce como complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Está constituido por proteínas (asimismo denominadas antígenos o moléculas de histocompatibilidad) presentes en las membranas celulares y codificadas por un sistema de genes situados en el brazo corto del cromosoma 6. Tanto las moléculas de HLA de clase I como las de clase II se codifican en 3 loci del citado cromosoma.

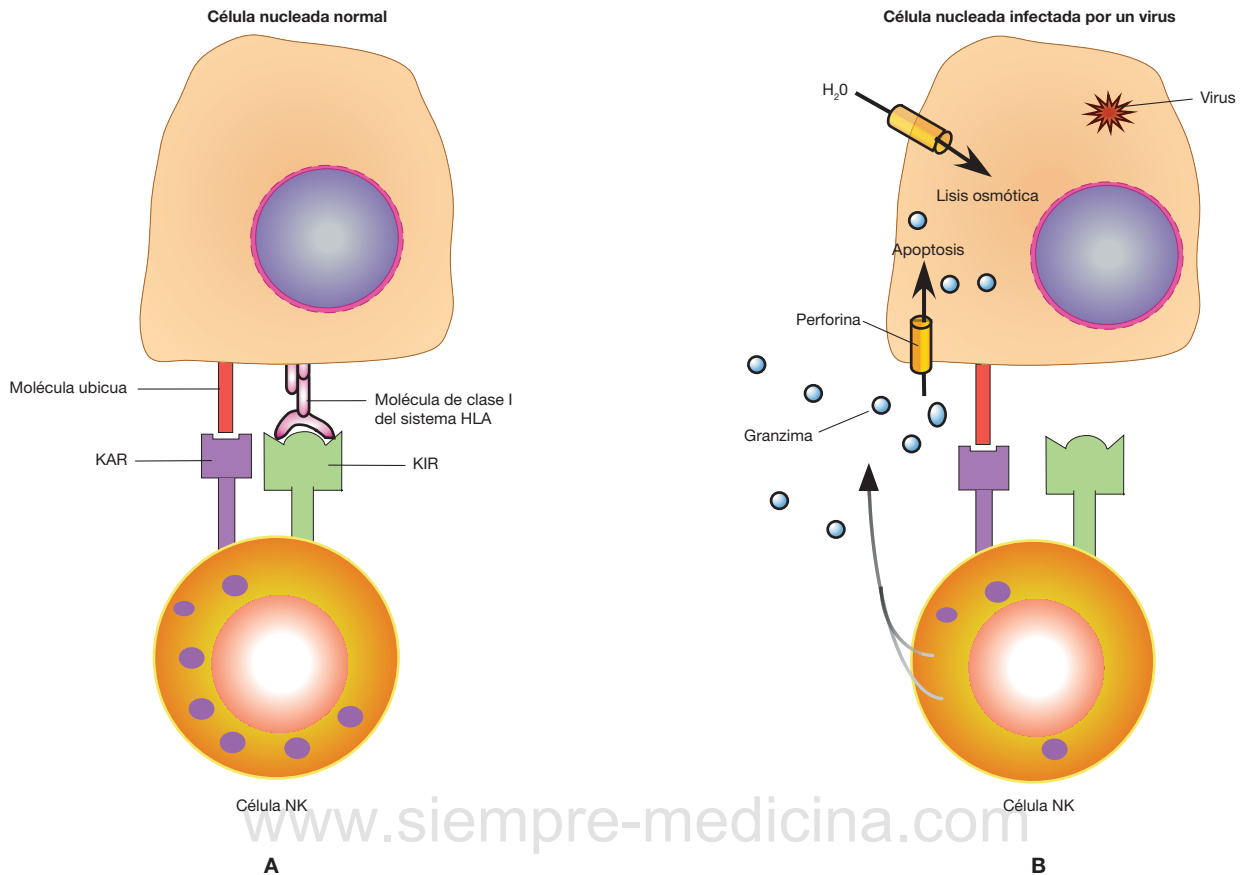


Figura 2-2 Relaciones entre una célula nucleada normal y una célula NK. A) Relación normal: el receptor KAR interactúa con su ligando, una molécula ubicua en las células nucleadas, favoreciendo la destrucción de éstas; al mismo tiempo, la célula recibe señales que inhiben la muerte celular, provenientes de la interacción entre un receptor KIR de la célula NK y una molécula de clase I del sistema HLA, expresada por la célula nucleada. B) Citotoxicidad mediada por células NK: la célula diana no expresa molécula de clase I del sistema HLA (p. ej., al estar infectada por un virus) y sólo recibe señales a través de la vía KAR, liberándose perforinas y granzimas contenidas en los gránulos de las células NK; las perforinas forman poros en la membrana, por los cuales puede pasar agua al interior de la célula diana, provocando su lisis osmótica, o bien constituyen la vía de acceso de granzimas que promueven la muerte por apoptosis.

Existen, además, estrechas **relaciones entre citotoxicidad NK y otras formas de respuesta inmune**. Por ejemplo, su vinculación con la *fagocitosis* se establece a través de la interleucina (IL) 12 liberada por los macrófagos al fagocitar microorganismos, que activa las células NK y éstas responden secretando otra citocina, el interferón γ (IFN γ), que activa a los macrófagos, reforzando sus mecanismos microbicidas. Asimismo, la IL-2 y el IFN γ , que intervienen en la *respuesta inmune mediada por linfocitos T cooperadores* (v. fig. 3.2), intensifican la actividad citotóxica de las células NK.

FAGOCITOSIS (fig. 2.3)

Corre a cargo de los fagocitos, es decir, células del sistema mononuclear fagocítico y leucocitos polinucleares, especialmente granulocitos neutrófilos. Los macrófagos

están ya presentes en el tejido agredido, mientras que los polinucleares y monocitos acceden a él durante el desarrollo de la reacción inflamatoria. Aunque lo más relevante sea la fagocitosis de microorganismos, y será el modelo que se describa a continuación, los macrófagos también pueden fagocitar partículas de células muertas como consecuencia, por ejemplo, de isquemia, traumatismos, etc.

La fagocitosis se produce tras el reconocimiento y unión de determinadas estructuras moleculares microbianas compartidas por gran número de microorganismos, conocidas como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), con receptores de la membrana de la célula fagocítica que los reconocen, denominados genéricamente PRR. La fagocitosis es potenciada por la **opsonización**, que es la unión del microorganismo con el fagocito mediada tanto por el fragmento C3b del sistema del complemento como por anticuerpos de clase IgG

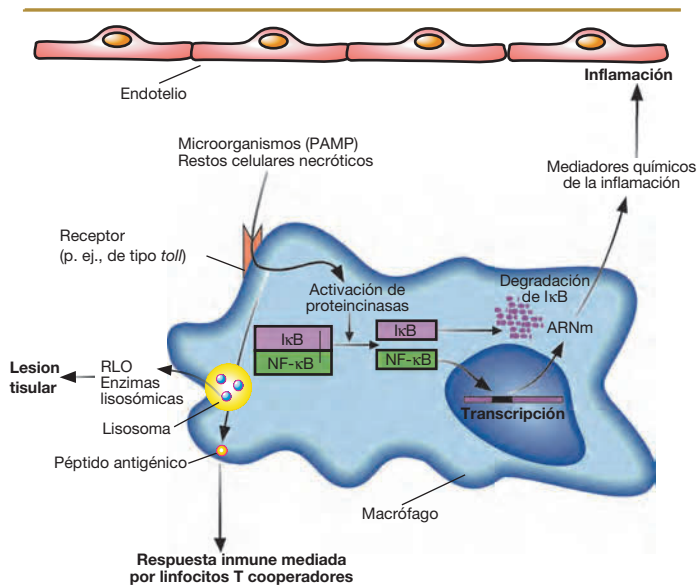


Figura 2-3 Consecuencias de la fagocitosis y relación con otras formas de repuesta inmune. La interacción entre receptores de membrana del macrófago y microorganismos (concretamente las moléculas denominadas PAMP) o restos celulares necróticos determina la fagocitosis y la activación de proteincinasas que separan el factor nuclear kappa B (NF-κB) de su inhibidor (IκB), lo que que permite el acceso del NF-κB hasta el núcleo celular, donde actúa como factor de transcripción de genes diana que codifican diversos mediadores químicos de la inflamación. El microorganismo fagocitado se procesa en el interior de lisosomas del macrófago, donde se produce su lisis, y se extraen péptidos antigénicos que se expresan y presentan en la membrana celular, desencadenando una respuesta inmune mediada por linfocitos T cooperadores. La liberación de radicales libres de oxígeno (RLO) y enzimas lisosómicas que actúan en la bacteriolisis produce lesión tisular.

(v. más adelante), ya que el fagocito dispone de receptores para ambas moléculas.

Tras unirse a los receptores del fagocito, los microorganismos se introducen en una vacuola denominada fagosoma, producto de la invaginación de la membrana de la célula fagocitante; al fagosoma se le unen los lisosomas, constituyéndose el fagolisosoma, en cuyo interior actúan mecanismos inductores de la muerte del microorganismo fagocitado. Estos **mecanismos microbicidas** son de dos tipos: a) *dependientes del oxígeno*, como la acción destructiva de los radicales libres de oxígeno, generados por acción de la NADPH-oxidasa y otras enzimas (p. ej., la mieloperoxidasa de granulocitos), y b) *independientes del oxígeno*, que incluyen la acidificación del fagolisosoma y la acción de enzimas lisosómicas hidrolíticas (p. ej., lisozima, lactoferrina).

Además de lo descrito hasta aquí, la fagocitosis tiene otras consecuencias (fig. 2-3):

- **Inducción de la respuesta inflamatoria:** por ejemplo, la interacción entre los PAMP del microorganis-

mo y un subtipo de receptores PRR de membrana del macrófago (los denominados receptores de tipo *toll* o TLR) se sigue de la activación de proteincinasas intracelulares, determinantes de que el factor de transcripción conocido como factor nuclear kappa B (NF-κB) propicie la síntesis de mediadores químicos de la inflamación (p. ej., citocinas proinflamatorias). Los restos celulares necróticos (no los apoptóticos) también inducen inflamación al interaccionar con los receptores de tipo *toll*.

- **Presentación de antígenos:** los antígenos fagocitados se procesan en el interior de los lisosomas, y los péptidos antigénicos resultantes son presentados a linfocitos T cooperadores, lo que desencadena la correspondiente respuesta inmune específica (v. fig. 3.2).
- **Lesión tisular:** los radicales libres de oxígeno y las enzimas lisosómicas que producen la lisis de las bacterias en el interior de los fagocitos también se vierten al espacio extracelular, con la consiguiente lesión.

INFLAMACIÓN

La inflamación, o reacción inflamatoria, es el paradigma de la respuesta inmune inespecífica. Se caracteriza por una serie de fenómenos que acontecen en el tejido agredido, o foco inflamatorio (**fenómenos tisulares locales**), a los cuales se asocian manifestaciones sistémicas que en conjunto configuran la llamada **reacción de fase aguda**. Para denominar la inflamación de un órgano se usa el sufijo «-itis» precedido de una alusión al tejido inflamado (p. ej., hepatitis, meningitis).

Aunque su objetivo primordial es «detener la agresión» (p. ej., destruir un agente infeccioso), la inflamación también conlleva daño tisular, con una expresión clínica relevante.

Fenómenos tisulares locales

En la microcirculación del tejido afectado se produce vasodilatación y un conjunto de alteraciones que traducen la existencia de disfunción endotelial. La **vasodilatación** mantenida propicia el hiperaflujo de sangre al tejido, optimizando así el transporte de leucocitos hacia el foco inflamatorio. Las principales consecuencias de la **disfunción endotelial** son (fig. 2-4):

- **Síntesis endotelial de quimiocinas (v. cap.-e):** estas moléculas promueven la *quimiotaxis* de *leucocitos* y su consiguiente reclutamiento hacia los vasos del foco inflamatorio. Los primeros en llegar y los más abundantes son los leucocitos polinucleares neutrófilos; más tarde afluyen monocitos y linfocitos; en determinadas infecciones (p. ej., parasitosis) es importante la afluencia de polinucleares eosinófilos.

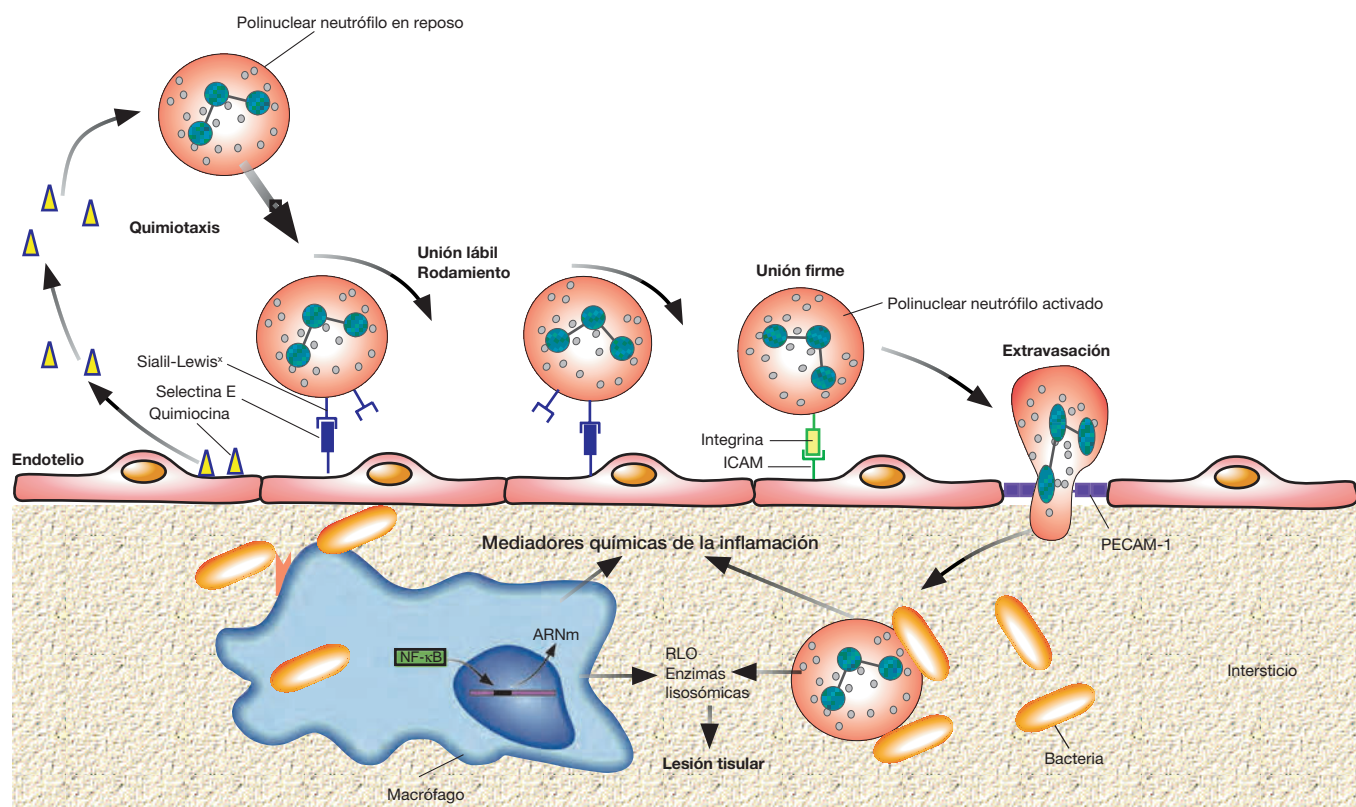


Figura 2-4 Fenómenos tisulares locales en la inflamación. Por acción de mediadores químicos de la inflamación secretados, entre otras células, por macrófagos activados durante la fagocitosis, se produce disfunción endotelial en el foco inflamatorio, que incluye los fenómenos siguientes: quimiotaxis de polinucleares neutrófilos (efecto de quimiocinas secretadas por el endotelio); expresión de moléculas de adhesión, que se unen con otras moléculas de adhesión de los leucocitos, inicialmente de forma lábil, con el consiguiente rodamiento, y luego firme; aumento de la permeabilidad, con la consiguiente extravasación, a lo cual contribuyen otras moléculas de adhesión. Una vez en el intersticio, los neutrófilos, así como los monocitos transformados en macrófagos y los macrófagos residentes en el tejido, fagocitan y destruyen los microorganismos, lo que se acompaña de liberación de radicales libres de oxígeno y de enzimas lisosómicas, inductores de lesión tisular, y de nuevos mediadores químicos de la inflamación.

- **Expresión endotelial de moléculas de adhesión (v. cap. e):** inicialmente se expresa en el endotelio selectina E, y ésta se une a su receptor leucocitario, la molécula de sialil-Lewis^x, que contiene oligosacáridos sializados del grupo sanguíneo Lewis^x; los leucocitos en reposo también pueden expresar otra molécula de adhesión, la selectina L, que se une a su correspondiente receptor endotelial. Como resultado de estas interacciones, los polinucleares neutrófilos se disponen en los márgenes del vaso (*marginación leucocitaria*); sin embargo, por tratarse de una *unión lábil*, dichas células se despegan fácilmente del endotelio para unirse más adelante, también de forma lábil, con otra zona endotelial, repitiéndose de nuevo el fenómeno, y así sucesivamente (*rodamiento leucocitario* o *rolling*) hasta que la interacción entre las moléculas de adhesión del endotelio y sus receptores celulares correspondientes produce una *activación leucocitaria*; al activarse, los leucocitos expresan en su membrana otras moléculas de adhesión, como la

integrina β_2 , que se adhieren, ahora con *unión firme*, a moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas (moléculas denominadas ICAM) expresadas por el endotelio.

- **Aumento de la permeabilidad vascular:** propicia la extravasación al intersticio de leucocitos y proteínas del plasma (p. ej., fibrinógeno y fibronectina) que, en conjunto, constituyen el *exudado inflamatorio*. Algunas interacciones moleculares favorecen la extravasación leucocitaria; por ejemplo, la unión entre sí de moléculas de adhesión PECAM-1, expresadas tanto en las uniones interendoteliales como en los leucocitos.

Una vez ya en el intersticio, el leucocito puede migrar «reptando» a lo largo de las moléculas de fibrina y fibronectina extravasadas y de proteínas de la matriz intercelular, a las cuales se adhiere utilizando integrinas.

- **Defecto del potencial anticoagulante endotelial:** favorece el desarrollo de trombos en la microcirculación; esto, junto con la reducción de volumen intra-

vascular que condiciona la extravasación de fluido al espacio intersticial, puede provocar una isquemia tisular.

En el intersticio tienen lugar una serie de hechos con los que culmina la inflamación (fig. 2-4): los polinucleares neutrófilos que han accedido a él, los nuevos macrófagos derivados de la transformación de los monocitos extravasados y los macrófagos ya presentes en el mismo, realizan su función fagocítica y microbicida, liberando radicales libres de oxígeno y enzimas lisosómicas que, junto con la acción del propio agente microbiano y la isquemia del tejido inflamado, contribuyen a la **lesión tisular**. En las helmintiasis, el exudado inflamatorio contiene polinucleares eosinófilos, que liberan desde sus gránulos sustancias tales como la proteína mayor básica, proteínas catiónicas y peroxidasa; estos productos ejercen una intensa acción citotóxica contra el parásito. A su vez, como se ha mencionado anteriormente, en los macrófagos la fagocitosis de PAMP o de restos de células necróticas provoca una amplificación de la respuesta inflamatoria, creándose un círculo vicioso.

Mediadores químicos de la inflamación

Los fenómenos tisulares locales descritos, y la reacción de fase aguda que se estudia más adelante, están condicionados por una serie de mediadores químicos, con estrechas relaciones entre ellos mismos. Los de mayor trascendencia son aminas vasoactivas, el factor activador de plaquetas (PAF), mediadores químicos regulados por el factor de transcripción NF κ B y diversos sistemas de proteasas plasmáticas, como son el sistema del complemento, el de la coagulación-fibrinólisis y el de las cininas.

Entre las **aminas vasoactivas**, la principal es la **histamina**, liberada de los gránulos que la contienen en los mastocitos, basófilos y plaquetas. La histamina es un agente vasodilatador, porque promueve la síntesis en el endotelio vascular de factores relajantes de la fibra muscular lisa (prostaciclina, óxido nítrico); aumenta, asimismo, la permeabilidad vascular al provocar la contracción de la célula endotelial, y también contrae el músculo liso extravascular (p. ej., broncoconstricción cuando la inflamación tiene lugar en el árbol respiratorio).

El **PAF** es un fosfolípido derivado, a su vez, de fosfolípidos de la membrana de células muy diversas (mastocitos, células fagocíticas, plaquetas, basófilos); determina un aumento de la permeabilidad vascular, broncoconstricción, quimiotaxis leucocitaria y agregación de las plaquetas.

Los principales **mediadores químicos regulados por el NF κ B** son:

- **Citocinas proinflamatorias**: las secretan los macrófagos al efectuar la fagocitosis; las principales son la

IL-1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral α (TNF α). En conjunto, las citocinas proinflamatorias son responsables de la **disfunción endotelial** y de la mayoría de las manifestaciones de la **reacción de fase aguda**, de ahí su gran relevancia. Además, tanto la IL-1 como el TNF α inducen la síntesis de NF κ B, lo que potencia la producción de estos y otros mediadores químicos regulados por dicho factor de transcripción.

- **Eicosanoides**: son metabolitos del ácido araquidónico (producto resultante de la acción de la fosfolipasa A2 sobre los fosfolípidos de la membrana celular) que se sintetizan en macrófagos y leucocitos a través de dos vías, la de la ciclooxigenasa y la de la lipooxigenasa (el NF κ B regula la síntesis de ambas enzimas). Por la vía de la ciclooxigenasa se producen: a) *prostaglandinas*, que poseen una acción vasodilatadora, aumentan la permeabilidad vascular y estimulan los receptores nociceptivos, y b) *tromboxano A₂*, que es vasoconstrictor. Por la vía de la lipooxigenasa se generan *leucotrienos C₄, D₄, E₄*, que incrementan la permeabilidad vascular, ejercen una acción de quimiotaxis e inducen la contracción del músculo liso extravascular (p. ej., broncoconstricción).
- **Óxido nítrico**: las citocinas proinflamatorias activan el NF κ B en las células endoteliales, y dicho factor induce la expresión del gen codificante de la enzima óxido nítrico sintasa inducida, que promueve la síntesis de óxido nítrico. Éste determina vasodilatación y expresión de moléculas de adhesión en el endotelio.
- **Factores estimulantes de colonias** (granulocíticas y monocíticas): ocasionan un aumento de los leucocitos circulantes y, por tanto, el acceso de un mayor número de ellos al foco inflamatorio.

El **sistema del complemento** comprende un conjunto de proteínas, presentes de forma inactiva en el plasma sanguíneo, pero que pueden activarse en cascada por tres vías diferentes, como se representa de forma sintética en la figura 2-5: a) *vía clásica*, que se activa por el contacto del primer componente del complemento (C1q) con el fragmento Fc de inmunoglobulinas IgM y de algunas subclases de IgG (las inmunoglobulinas pueden estar unidas a una célula o bien encontrarse en forma de inmunocomplejos antígeno-anticuerpo); b) *vía alternativa*, cuya activación tiene lugar al unirse el complejo que forman el fragmento C3b y el llamado factor B con determinados componentes de la membrana de microorganismos (p. ej., lipopolisacárido de las bacterias gramnegativas y peptidoglucano de las bacterias grampositivas), y c) *vía de la lectina*, que se inicia por la interacción de una molécula denominada lectina de unión a la manosa, de estructura similar a la del C1q, con carbohidratos exclusivos de microorganismos (p. ej., manosa). Las tres vías convergen en una *vía común* o lítica, en la que se

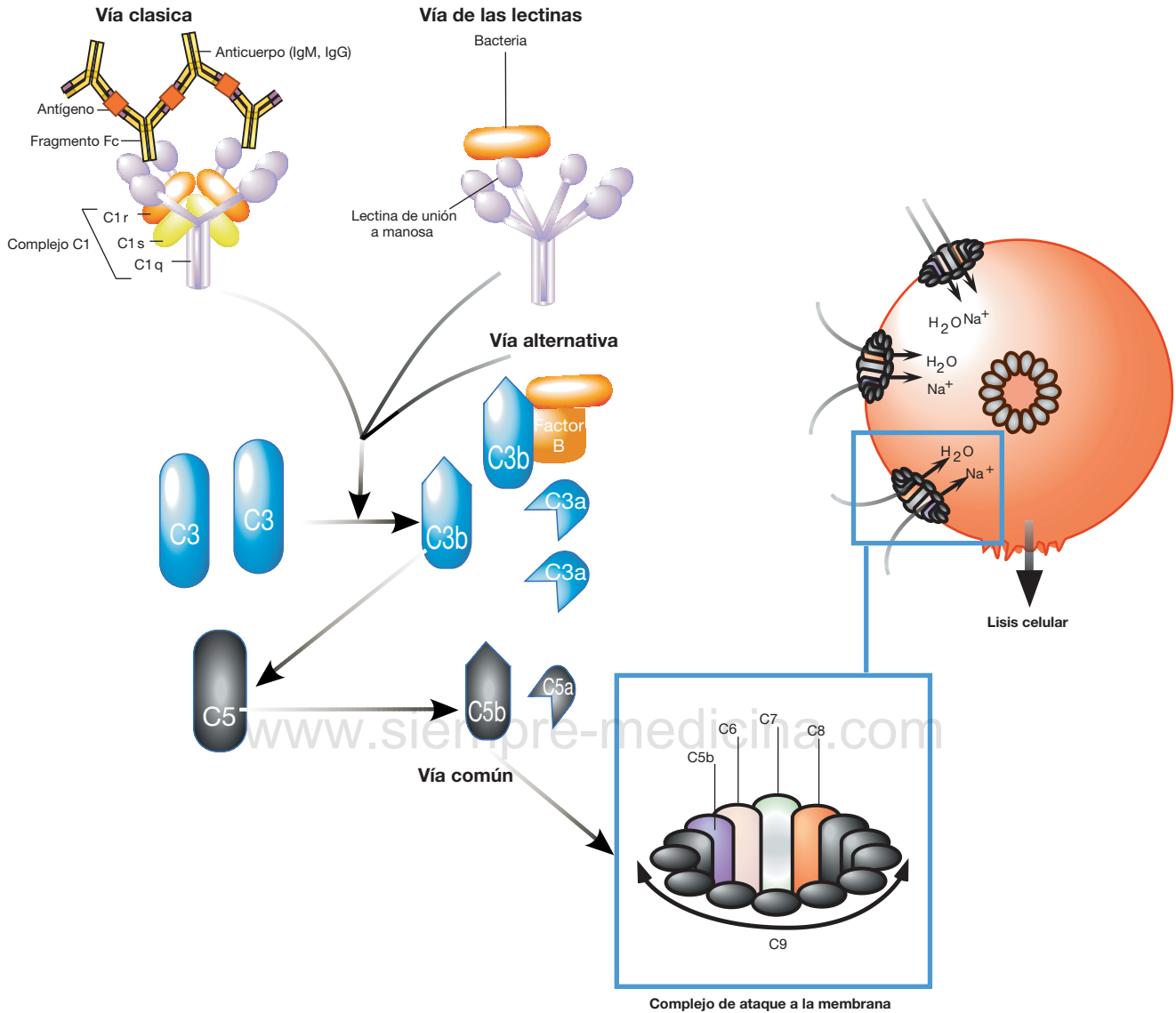


Figura 2-5 Representación simplificada del sistema del complemento. Las activación del sistema del complemento puede realizarse por tres vías (clásica, alternativa y de las lectinas). Todas ellas conducen, finalmente, a la producción de C3b (no se representan los pasos previos); esta molécula actúa sobre C5, escindiéndolo en C5a y C5b, iniciándose a partir de ahí una activación en cadena (vía común) en la que se genera el complejo de ataque a la membrana, que se incrusta en la membrana celular, formando poros a través de los cuales entra agua y sodio en la célula, lo que provoca su lisis osmótica.

genera un complejo formado por los fragmentos C5b, C6, C7, C8 y C9; esta macromolécula también recibe el nombre de complejo de ataque a la membrana (MAC), ya que se inserta en la membrana celular formando poros a través de los cuales penetra agua y sodio, lo que provoca la lisis osmótica de la célula.

El sistema del complemento participa en la respuesta inmune inespecífica de varias formas:

- Los fragmentos C3a, C4a y C5a activan los mastocitos y provocan la liberación de la histamina contenida en

sus gránulos intracitoplasmáticos. Como se detalla en el capítulo 4, la histamina es un factor fundamental para el desarrollo de anafilaxia y otras reacciones de hipersensibilidad; de ahí que a los fragmentos C3a, C4a y C5a del complemento también se les conozca como *anafilotoxinas*.

- El fragmento C3b es una sustancia con *acción opsonizante*, es decir, facilitadora de la fagocitosis.
- El fragmento C5a propicia la *quimiotaxis* de los leucocitos y activa la vía de la lipooxigenasa.
- El MAC produce la *lisis de microorganismos*.

La activación de la **fibrinólisis** es secundaria a la activación del sistema de la **coagulación** producida por la disfunción endotelial y por la liberación de factor tisular desde el subendotelio del tejido afectado; a través de la fibrinólisis se produce plasmina, que es una sustancia capaz de activar el sistema del complemento a través del factor C3.

Al **sistema de las cininas** lo activa el factor XII de la coagulación, que convierte la precalicreína en calicreína; ésta actúa sobre el cininógeno de alto peso molecular (sustancia que, a su vez, activa el factor XII de la coagulación), convirtiéndolo en bradicinina, que ejerce una acción vasodilatadora y aumenta la permeabilidad vascular.

Manifestaciones locales de la inflamación

Los fenómenos tisulares originan las clásicas manifestaciones locales de la inflamación:

- **Dolor:** se atribuye a la compresión de los nociceptores debida al exudado inflamatorio y a la acción estimulante que ejercen sobre ellos algunos mediadores de la inflamación, como las prostaglandinas.
- **Calor y rubor** (enrojecimiento): están ocasionados por el hiperflujo sanguíneo que condiciona la vasodilatación.
- **Tumor:** este término se refiere aquí al aumento de tamaño de la región o del órgano inflamado, como consecuencia de la acumulación de sangre y de exudado.
- **Impotencia funcional:** su origen puede ser el dolor (p. ej., inmovilidad articular en la artritis) o la lesión celular (p. ej., insuficiencia hepática en la hepatitis) que produce la inflamación.

Las manifestaciones locales de la inflamación serán más evidentes cuanto más superficial sea el foco inflamatorio, como es el caso en artritis o dermatitis; a lo largo de este texto se describen las características particulares de la inflamación de diferentes estructuras orgánicas.

El **exudado inflamatorio** se pone de manifiesto cuando drena al exterior a través de un conducto natural (p. ej., la vía aérea) o de nueva creación (*fístula*). No obstante, a menudo debe obtenerse el exudado mediante una punción, como ocurre, por ejemplo, al inflamarse una serosa (derrame pleural o pericárdico y ascitis). Se distinguen los siguientes tipos de exudado:

- **Seroso:** su aspecto es parecido al del agua y contiene pocas proteínas; es propio de una inflamación de escasa intensidad.
- **Fibrinoso:** es espeso y pegajoso; se observa cuando la inflamación es intensa, con gran incremento de la permeabilidad vascular y acceso de grandes moléculas proteicas a los tejidos (p. ej., fibrinógeno); al con-

vertirse el fibrinógeno en fibrina, pueden adherirse las dos hojas inflamadas que forman una cavidad serosa.

- **Purulento:** recibe también la denominación de *pus*; se caracteriza por un alto contenido de polinucleares neutrófilos y presenta un color amarillo-verdoso por las mieloperoxidasas contenidas en dichas células. El *absceso* es una colección de pus localizada en un tejido o cavidad cerrada.

El exudado debe diferenciarse del trasudado, que consiste en la acumulación de líquido en el espacio intersticial o en las cavidades serosas, extravasado del espacio intravascular no como consecuencia de un aumento de la permeabilidad vascular, sino de un desequilibrio de las presiones hidrostática y oncótica de ambos espacios (fuerzas de Starling que regulan la dinámica de fluidos; v. fig. 52-7). Una serie de determinaciones permiten diferenciar el exudado del trasudado (tabla 2-2).

Reacción de fase aguda

Las principales manifestaciones clínicas son anorexia, pérdida de peso, somolencia y fiebre, junto con una serie de alteraciones biológicas, algunas de ellas bastante significativas. La *anorexia* se atribuye a la estimulación del núcleo ventromedial del hipotálamo (centro de la saciedad) por acción directa de las citocinas proinflamatorias o, indirectamente, a través de la leptina que secreta el tejido adiposo bajo la influencia de dichas citocinas (v. cap. 54). La *pérdida de peso* se debe no sólo a la anorexia, sino también a un aumento del gasto energético; la somnolencia reduce la demanda de energía.

Fiebre

La fiebre es una elevación de la temperatura corporal normal que traduce la existencia de mecanismos termorreguladores intactos, pero reajustados a un nivel de temperatura superior al habitual. En el capítulo 8 se

Tabla 2-2. Diferenciación entre exudado y trasudado

	Exudado	Trasudado
Proteínas Concentración proteínas líquido/ concentración proteínas suero	>3 g/dl >0,5	<3 g/dl <0,5
Glucosa Concentración glucosa líquido/ concentración glucosa suero	Menor que la glucemia <0,5	Similar a la glucemia >0,5
LDH Concentración LDH líquido/ concentración LDH suero	Concentración alta >0,6	Concentración baja <0,6
pH	<7,3	>7,3
Células	Abundantes	Escasas

LDH: lacticodehidrogenasa.

describen los mecanismos de termorregulación, gracias a los cuales la temperatura corporal se mantiene en un margen estrecho, alrededor de 37 °C; conviene que el lector los revise para facilitar la comprensión de los fenómenos que se describirán a continuación.

Conceptualmente, hay que distinguir la fiebre de la **hipertermia**, una situación en la cual la temperatura corporal se eleva de forma incontrolada porque está alterado el propio sistema termorregulador; además, a diferencia de la hipertermia, en la fiebre se conserva el ritmo circadiano de la temperatura corporal, lo que significa que el ascenso térmico en el paciente febril es habitualmente mayor por la tarde.

En la génesis de la fiebre se han implicado fundamentalmente las citocinas proinflamatorias IL-1 y TNF α , al estar dotadas de una propiedad conocida como **pirógeno endógeno**. Actúan sobre neuronas de regiones situadas alrededor de los ventrículos cerebrales, propiciando en ellas la síntesis de prostaglandinas (PGE₂) que difunden hacia el centro termorregulador, donde activan los mecanismos de termogénesis, con la consiguiente elevación de la temperatura corporal. El organismo dispone de mecanismos de autocontrol que tratan de impedir un aumento excesivo de la temperatura; entre éstos destaca el efecto antipirógeno de la vasopresina.

Es posible distinguir tres fases durante el proceso febril.

- **Fase de inicio:** se caracteriza por la acumulación progresiva de calor endógeno, al predominar los mecanismos de termogénesis sobre los de termólisis. Esto se manifiesta por temblor (*escalofrío*), *palidez* de la piel y sensación intensa de *frío* (ambos por vasoconstricción cutánea inducida por estimulación del sistema nervioso simpático), y elevación progresiva de la temperatura corporal. Esta fase es de corta duración y es más evidente cuanto más brusca es su aparición.
- **Fase de estado:** ante la acumulación de calor provocada por el incremento de la termogénesis, se establece una respuesta compensadora con activación de los mecanismos de termólisis: vasodilatación cutánea, que produce rubicundez facial (*facies febril*), a la que se asocian un aumento de la *sudación* y una respiración rápida (*taquipnea*). Sin embargo, la elevación térmica se mantiene porque siguen actuando citocinas con efecto pirógeno endógeno. Por tanto, tienden a equilibrarse continuamente la termogénesis y la termólisis, aunque lo hacen en un nivel de ajuste térmico más alto de lo normal, manteniéndose así la elevación de la temperatura corporal.

La activación del sistema nervioso simpático, que es un mecanismo de termogénesis, produce *taquicardia* (habitualmente 10-15 latidos cardíacos más por cada grado centígrado de elevación térmica); cuando es profusa, la sudación puede determinar una deshi-

dratación; la elevación térmica intensa produce disfunción neuronal, que en los niños se manifiesta por las denominadas *convulsiones «febriles»* y en el anciano por un *estado confusional*.

- **Fase de crisis:** sobreviene cuando, por dejar de actuar los pirógenos endógenos, la termólisis supera la termogénesis y la temperatura corporal se normaliza; el calor acumulado durante las fases anteriores se pierde, sobre todo, a través del sudor.

A lo largo de su evolución, la fiebre puede adoptar patrones variados cuya inscripción gráfica constituye la llamada **curva febril**. Se habla, por ejemplo, de *fiebre continua* (oscilaciones diarias inferiores a 1 °C), *fiebre intermitente* (alternancia, con un ritmo fijo, de días con fiebre y otros en los que la temperatura corporal es normal) y *fiebre «en agujas»* (la temperatura presenta grandes oscilaciones a lo largo del día). Aunque, en ocasiones, el aspecto de la curva febril tiene interés clínico (p. ej., la fiebre intermitente es muy sugerente de paludismo, y la fiebre «en agujas» de bacteriemia), lo habitual es que no aporte conclusiones inequívocas sobre la causa de la elevación térmica.

Alteraciones biológicas

Las alteraciones hematológicas más constantes y características que se observan en la inflamación son:

- *Anemia inflamatoria* (v. cap. 36).
- *Leucocitosis neutrofílica con desviación izquierda* (v. cap. 37). Cuando los fenómenos inflamatorios son muy intensos, puede producirse leucopenia y neutropenia debido al paso masivo de leucocitos circulantes hacia el tejido afectado.
- *Trombocitosis:* se atribuye a un estímulo de la trombopoyesis inducido por la IL-6.

Bajo la denominación global de **reactantes de fase aguda** se incluyen una serie de proteínas plasmáticas cuyos niveles sufren modificaciones durante el desarrollo de la inflamación, en unos casos superando su concentración normal (*reactantes de fase aguda positivos*) y en otros situándose por debajo de ésta (*reactantes de fase aguda negativos*) (tabla 2-3). El aumento de los reactantes positivos se debe a un incremento de su síntesis hepática por efecto de las citocinas proinflamatorias, especialmente IL-6. La menor disponibilidad hepática de aminoácidos, como consecuencia de lo anterior, explicaría el descenso de los reactantes negativos.

Los reactantes de fase aguda probablemente contribuyen a potenciar la respuesta inflamatoria: por ejemplo, la proteína C reactiva tiene una acción opsonizante y, en determinadas condiciones, puede activar el sistema del complemento. Los reactantes también ejercen acciones antiinflamatorias; por ejemplo, la proteína C reactiva

Tabla 2-3. Principales reactantes de fase aguda

Reactantes positivos (proteínas cuya concentración plasmática aumenta)

Proteína C reactiva
Precursor sérico de la proteína amiloide A
Antiproteasas (α_1 -antitripsina, α_1 -quimiotripsina)
 α_1 -glucoproteína ácida
Haptoglobina
Ceruloplasmina
Fibrinógeno
Proteínas del sistema del complemento
Ferritina

Reactantes negativos (proteínas cuya concentración plasmática desciende)

Albumina
Transferrina
 α -fetoproteína

estimula la síntesis del antagonista del receptor de IL-1, lo que impide la actuación de esta citocina; otros reactantes, como la ceruloplasmina y las antiproteasas, inhiben la producción de radicales libres de oxígeno y la actuación de enzimas proteolíticas, respectivamente, limitando así la lesión tisular vinculada a la inflamación. Por último, el fibrinógeno promueve la proliferación celular y la haptoglobina estimula la angiogénesis, todo lo cual favorece la reparación de los tejidos implicados en la inflamación.

El reactante de fase aguda positivo más útil en la práctica clínica es la *proteína C reactiva*, ya que, al ser muy sensible, sus niveles circulantes están estrechamente relacionados con el grado de inflamación, y su determinación seriada permite conocer la evolución del proceso inflamatorio. Como la mayoría de los reactantes positivos poseen una movilidad electroforética α , la inflamación cursa con un *aumento de las globulinas α* en el proteinograma electroforético del suero (v. fig. 49-5). También puede valorarse de forma indirecta el estado global de los reactantes de fase aguda determinando la *velocidad de sedimentación globular* (VSG). Hay que recordar que la VSG depende de la tendencia que tienen los hematíes a formar agregados, que sedimentan cuando se introduce en un tubo vertical una muestra de sangre anticoagulada y se deja en reposo; lo normal es que se produzca un sedimento de masa globular de unos 5 mm al cabo de 1 h. Pues bien, el aumento de los reactantes de fase aguda, y en particular el incremento de fibrinógeno, determina una elevación de la VSG, ya que dichas proteínas plasmáticas tienden a disipar las cargas negativas presentes en la superficie de los hematíes, y se oponen a la agregación de dichas células. Hay que tener en cuenta, no obstante, la existencia de otros factores que influyen sobre el valor de la VSG (p. ej., tamaño y forma de los hematíes, cambios de la viscosidad de la sangre), lo cual resta especificidad a la prueba.

Evolución de la inflamación

La **regeneración total** del tejido lesionado sólo es posible en tejidos cuyas células tienen capacidad para dividirse y proliferar, como la piel, las mucosas o determinados parénquimas, como el hepático.

Mediante el proceso denominado **fibrogénesis**, no sólo se repara el tejido conjuntivo intersticial lesionado durante la inflamación, sino también se sustituyen por tejido fibroso las células que no han podido regenerarse, formándose así una *cicatriz*; asimismo, se forman nuevos vasos (angiogénesis), necesarios para el desarrollo de este proceso. Los fibroblastos que proliferan en el foco inflamatorio, o bien otras células especializadas (p. ej., células estrelladas en la fibrogénesis hepática; v. fig. 15-1), secretan constituyentes de la matriz intercelular (colágeno, proteoglucanos y glucoproteínas, como la fibronectina).

En la proliferación de los fibroblastos y en la secreción de la matriz intervienen diversos factores de crecimiento, entre los cuales el más destacado es el *factor β transformante de crecimiento* producido, entre otras células, por los macrófagos. El proceso de reparación está sometido a mecanismos de control local (p. ej., un factor regulador del crecimiento de los fibroblastos y metaloproteinasas que degradan la matriz) y sistémicos (secreción de glucocorticoides). Las consecuencias potenciales adversas de la cicatriz son la estenosis de vísceras huecas o la insuficiencia funcional de órganos sólidos (p. ej., insuficiencia cardíaca).

La **evolución crónica** de la inflamación se produce por la persistencia del antígeno causante de la misma, debido a:

- *Exposición continua al antígeno*: por ejemplo, exposición a tóxicos ambientales implicados en las neumoconiosis.
- *Incapacidad para eliminar el antígeno*: tiene lugar, por ejemplo, cuando un agente microbiano sobrevive y se multiplica en el interior de los macrófago a pesar de los mecanismos microbicidas empleados por éstos. En tal circunstancia, las citocinas producidas por los linfocitos T cooperadores a los cuales el macrófago presenta los péptidos antigénicos, refuerzan la activación macrófaga; esto, efectivamente, facilita la eliminación del agente infeccioso, pero al mismo tiempo promueve la síntesis por los macrófagos de mediadores químicos de la inflamación, que por ello se cronifica. El conjunto de macrófagos, células epitelioides (derivadas de macrófagos persistentemente activados) y una corona de linfocitos configura el patrón inflamatorio crónico denominado *granuloma*.

En ciertas inflamaciones crónicas se produce el depósito tisular de proteína SAA, un reactante de fase aguda, produciendo **amiloidosis** sistémica (v. cap. 49).



PUNTOS CLAVE

- En la respuesta inmune inespecífica (inmunidad innata) se incluyen las barreras naturales cutáneo-mucosas y sus secreciones; la citotoxicidad mediada por células NK; la fagocitosis de microorganismos u otras partículas, que corre a cargo de los fagocitos (células del sistema mononuclear fagocítico y leucocitos polinucleares); y la inflamación, que, aunque tiene un objetivo protector, también produce lesión tisular.
- La respuesta inmune específica frente a una sustancia extraña concreta (antígeno) puede estar mediada por linfocitos T o por linfocitos B. Las reacciones inmunes específicas pueden acompañarse de una reacción inflamatoria.
- Las células NK actúan provocando lisis osmótica o muerte por apoptosis de células tumorales o infectadas por virus.
- La fagocitosis es inductora de una respuesta inflamatoria, está relacionada con la respuesta inmune específica (presentación de antígenos) y, asimismo, contribuye a producir lesión tisular.
- En la inflamación se distinguen fenómenos tisulares locales (presentes en el tejido agredido) y sistémicos (reacción de fase aguda). En la génesis de ambos intervienen mediadores químicos de la inflamación.
- Mediadores químicos de la inflamación: histamina, factor PAF y sustancias reguladas por el factor de transcripción NF κ B (citocinas proinflamatorias, como IL-1, IL-6 y TNF α , eicosanoides, óxido nítrico), sistemas del complemento, coagulación-fibrinólisis y cininas.
- Los fenómenos tisulares locales de la inflamación consisten en vasodilatación y disfunción endotelial. Esta última determina: quimiotaxis de leucocitos circulantes y adherencia de los mismos al endotelio a través de moléculas de adhesión; aumento de la permeabilidad vascular, con paso al tejido agredido de proteínas del plasma y leucocitos (exudado inflamatorio), y defecto de potencial anticoagulante del endotelio, con tendencia a la trombosis en la microcirculación.
- Las manifestaciones locales de la inflamación son dolor, tumor, calor, rubor e impotencia funcional.
- Las manifestaciones de la reacción de fase aguda son anorexia, pérdida de peso, fiebre y diversas alteraciones biológicas, tales como anemia inflamatoria, leucocitosis neutrofílica con desviación izquierda, trombocitosis y modificaciones en la concentración sérica de los reactantes de fase aguda (el más sensible es la proteína C reactiva), que son proteínas plasmáticas sintetizadas en el hígado bajo la acción de la IL-6. En la génesis de la fiebre intervienen citocinas proinflamatorias (IL-1 y TNF α) dotadas de actividad de pirógeno endógeno, ya que activan la termogénesis a través de la síntesis de prostaglandinas.
- Dos formas de manifestarse la inflamación crónica son los granulomas y la amiloidosis sistémica.

RESPUESTA INMUNE ESPECÍFICA. REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE

ANTÍGENOS Y PRESENTACIÓN ANTIGÉNICA

RESPUESTA INMUNE MEDIADA POR LINFOCITOS T

Reconocimiento del antígeno
Activación y proliferación linfocito T
Mecanismos efectores

RESPUESTA INMUNE MEDIADA POR LINFOCITOS B

Reconocimiento del antígeno
Activación y proliferación linfocito B
Mecanismos efectores

REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE

Tolerancia inmunológica
Respuesta inmune proporcionada

ANTÍGENOS Y PRESENTACIÓN ANTIGÉNICA

Los **antígenos** son sustancias que, al ser reconocidas como extrañas por el sistema inmune, inducen una respuesta específica. La mayor parte de los antígenos son proteínas de elevado peso molecular, aunque de toda la molécula sólo se reconoce una parte, que es el determinante antigénico o epítipo (cada antígeno dispone de varios epítipos). Los **haptenos** son sustancias no inmunógenas por sí mismas, existentes en la naturaleza o fabricadas (p. ej., medicamentos), pero que desencadenan una respuesta inmune específica cuando se acoplan con un portador proteico.

Mientras que los linfocitos B son capaces de reconocer un antígeno intacto, los linfocitos T sólo reconocen pép-

tidos antigénicos resultantes del procesamiento del antígeno en el interior de una célula llamada presentadora de antígenos. Además, dichos péptidos deben presentarse en la membrana de dicha célula unidos a moléculas de clase I o de clase II del sistema HLA (v. tabla 2-1):

- **Vía HLA-I de presentación antigénica** (fig. 3-1 A): es la apropiada para presentar a los linfocitos T antígenos tumorales o pertenecientes a virus; es decir, *antígenos intracelulares*. Las proteínas antigénicas se procesan en la célula presentadora de antígenos, que para esta vía es cualquier *célula nucleada*; los péptidos antigénicos pasan al retículo endoplásmico transportados por las proteínas TAP, y allí se unen con moléculas HLA de clase I; el complejo péptido antigénico-molécula HLA de clase I es transportado hasta la membrana celular, donde es reconocido por un clon de *linfocitos T citotóxicos* específico para el antígeno.
- **Vía HLA-II de presentación antigénica** (fig. 3-2 A): es la adecuada para la presentación de *antígenos extracelulares* (p. ej., bacterias que crecen en el medio extracelular o bacterias intracelulares facultativas), una vez han sido captados por *células presentadoras «profesionales» de antígenos*: células dendríticas, macrófagos y linfocitos B. Las proteínas antigénicas se procesan en los lisosomas de dichas células, generándose péptidos que se unen con moléculas HLA de clase II; el complejo péptido antigénico-molécula HLA de clase II se presenta en la membrana celular, donde es reconocido por un clon de *linfocitos T cooperadores* específicos para el antígeno, los cuales, como se verá más adelante, colaboran con el macrófago o los linfocitos B en la respuesta inmune específica.

La presentación de antígenos a las células T tiene lugar fundamentalmente en los órganos linfoides periféricos. En cuanto a las células dendríticas, captan antígenos en los tejidos y luego emigran a los órganos linfoides periféricos, donde los presentan.

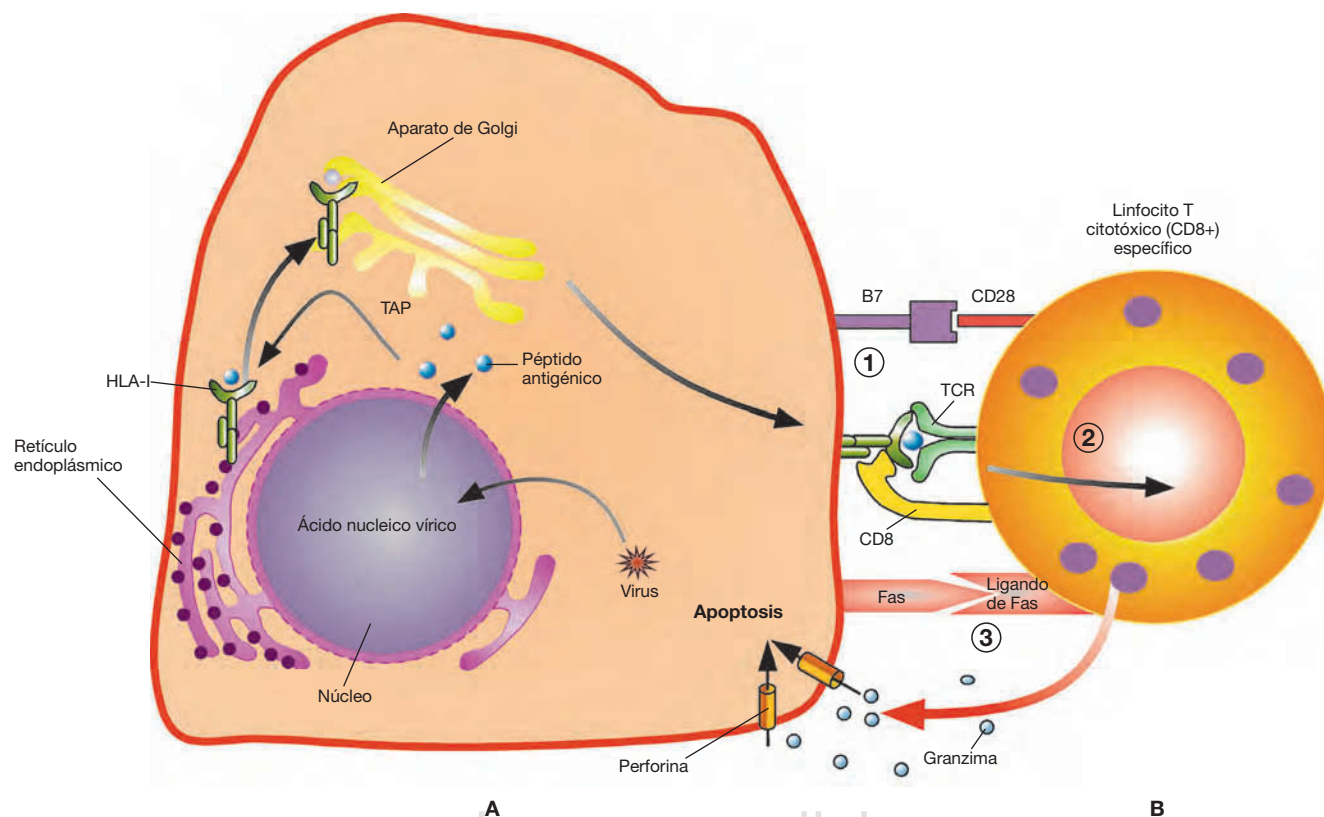


Figura 3-1

Vía HLA-I de presentación de antígenos (A) y respuesta inmune mediada por linfocitos T citotóxicos (B). A) Las proteínas sintetizadas a partir del ARNm del virus que infecta la célula nucleada (antígenos intracelulares) se procesan en el interior de proteosomas (no mostrados en la figura), y los péptidos antigénicos son transportados hasta el retículo endoplásmico mediante proteínas TAP, y allí se unen con moléculas de clase I del sistema HLA (HLA I); el complejo resultante se transporta hasta la membrana de la célula, donde se presenta a linfocitos T citotóxicos específicos para el antígeno y se une con el receptor antígeno de célula T (TCR). B) 1: reconocimiento del complejo péptido antígeno-HLA I por linfocitos T citotóxicos e interacciones moleculares responsables de la activación linfocitaria; 2: activación linfocitaria; 3: secreción de perforinas y granzimas e interacción Fas-ligando de Fas, fenómenos que provocan la apoptosis de la célula diana.

RESPUESTA INMUNE MEDIADA POR LINFOCITOS T

RECONOCIMIENTO DEL ANTÍGENO

Durante la adquisición en el timo de la competencia inmune de los linfocitos T se produce un reordenamiento del ADN de los genes que codifican el **receptor antígeno de la célula T**, agrupados en tres *loci* (V, D, J). De este modo, el receptor antígeno de cada linfocito T expresa sólo una determinada versión reordenada de dichos genes, lo que le permitirá reconocer específicamente un determinado antígeno. En la mayoría de los linfocitos T el receptor está formado por dos cadenas polipeptídicas denominadas α y β ; sólo en una minoritaria subpoblación linfocitaria T las cadenas del receptor son γ y δ .

De los muchos linfocitos T que surgen, sobreviven, en principio, aquellos que disponen en su membrana de receptores antígenicos que no reconocen específicamente

antígenos del propio individuo (autoantígenos); también persisten los linfocitos con receptores capaces de reconocer moléculas de clase I y de clase II del sistema HLA. Al mismo tiempo que se seleccionan en el timo los linfocitos T que reúnen los requisitos mencionados, la diferenciación también determina cambios en otras moléculas de la membrana celular, de manera que, finalmente, todos los linfocitos supervivientes expresan la molécula denominada CD3, que se halla junto al receptor antígeno. (CD es la sigla de la expresión inglesa *cluster of differentiation*, que significa «grupos de diferenciación» en referencia al grupo de anticuerpos monoclonales que permiten identificar y diferenciar en el laboratorio las diferentes moléculas de la membrana de una célula.)

Además de la molécula CD3, que la poseen todos los linfocitos T maduros, éstos pueden expresar la molécula CD4 o la molécula CD8, pero no las dos; ello permite diferenciar dos grandes **subpoblaciones linfocitarias T**,

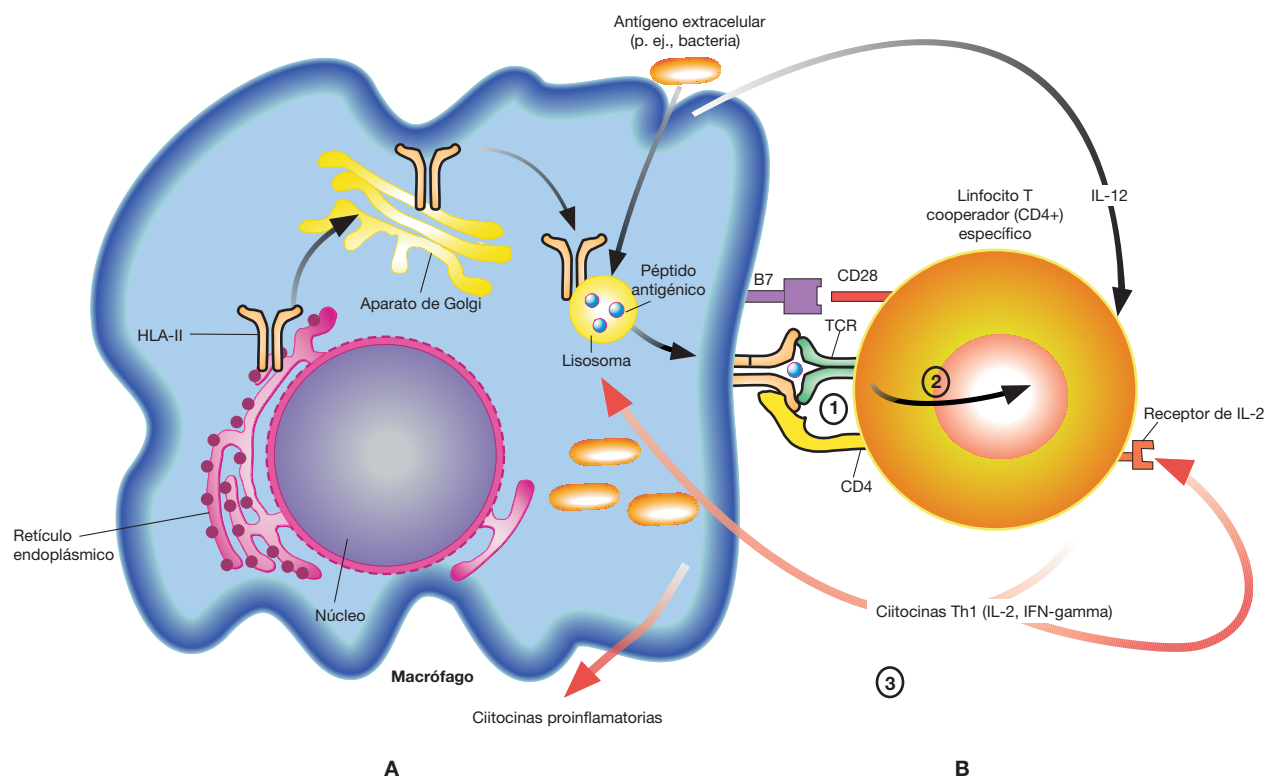


Figura 3-2

Vía HLA II de presentación de antígenos (A) y respuesta inmune mediada por linfocitos T cooperadores (B). En la figura se representa un macrófago, pero también utiliza esta vía de presentación la célula dendrítica. A) El antígeno extracelular fagocitado se procesa en el interior de los lisosomas de la célula presentadora profesional de antígenos, donde los péptidos antigénicos resultantes se unen con moléculas de clase II del sistema HLA (HLA II). El complejo péptido antigénico-molécula HLAII se traslada hasta la membrana de la célula, donde se presenta a linfocitos T cooperadores específicos para el antígeno. B) 1: reconocimiento del complejo péptido antigénico-HLAII por linfocitos T cooperadores e interacciones moleculares responsables de la activación linfoide; 2: activación linfoide; 3: secreción de citocinas de patrón Th1, bajo la acción de IL-12, que activan los mecanismos microbicidas del macrófago (la IL-2 ejerce además una acción autocrina sobre los linfocitos T que la secretan) y la secreción de citocinas proinflamatorias. IFN: interferón.

cuya capacidad de reconocimiento y de actuación frente al antígeno es diferente:

- **Linfocitos T CD8+ o linfocitos T citotóxicos:** su receptor antigénico sólo reconoce péptidos antigénicos procedentes del procesamiento de *antígenos intracelulares*, presentados junto con una molécula HLA de clase I (fig. 3-1 B).
- **Linfocitos T CD4+ o linfocitos T cooperadores (Th: T helper):** su receptor antigénico sólo reconoce péptidos antigénicos derivados de *antígenos extracelulares* a condición de que se presenten unidos con moléculas HLA de clase II (fig. 3-2 B).

ACTIVACIÓN Y PROLIFERACIÓN LINFOIDE T

La activación del linfocito T requiere varias interacciones celulares (figs. 3-1 B y 3-2 B): a) entre el receptor antigénico de la célula T y el complejo formado por

el péptido antigénico y la molécula del sistema HLA; b) entre la molécula de clase HLA-I o HLA-II y las moléculas CD8 o CD4 del linfocito T, respectivamente, y c) entre moléculas coestimuladoras expresadas en la membrana de la célula presentadora del antígeno, como la molécula B7, y sus correspondientes ligandos, como el CD28, expresados en la membrana del linfocito T. La activación del linfocito T promueve la génesis de una serie de señales intracelulares que, en última instancia, inducen factores de transcripción promotores de la proliferación linfoide T. El resultado final es el desarrollo de un clon linfoide T específico para el antígeno, y en los linfocitos T cooperadores, además, la secreción de las denominadas *citocinas de patrón Th1* (interleucina 2 [IL-2] e interferón γ [IFN γ]), a lo cual contribuye la IL-12 producida por el macrófago.

Algunos linfocitos T activados permanecen quiescentes tras la desaparición del estímulo antigénico, pero poseen «memoria» de dicho acontecimiento (linfoci-

tos T citotóxicos o T cooperadores de memoria), de forma que cuando se repite el contacto con el mismo antígeno la respuesta inmune es más rápida e intensa.

MECANISMOS EFECTORES

El clon de **linfocitos T citotóxicos (CD8+)** actúa provocando la *apoptosis* de la célula que le presenta el péptido antigénico (fig. 3-1 B). Para ello, el linfocito libera perforinas y granzimas contenidas en sus gránulos; las perforinas se insertan en la membrana celular, formando poros, y a través de ellos se introducen en la célula diana granzimas que activan caspasas inductoras de la apoptosis de la célula. Otra posibilidad es que la apoptosis sea la consecuencia de la unión de la molécula Fas de la célula diana con su ligando correspondiente (FasL) del linfocito citotóxico (v. cap. 1).

El clon de **linfocitos T cooperadores (CD4+)** no actúa directamente, sino mediante la secreción de las citocinas de patrón Th1 (fig. 3-2 B), que ejercen su acción sobre el macrófago que ha presentado el antígeno al linfocito T cooperador, intensificando sus mecanismos microbicidas.

También puede producirse la **actuación conjunta de linfocitos T citotóxicos y T cooperadores**, por ejemplo, cuando un virus infecta células y, al mismo tiempo, es fagocitado por macrófagos.

RESPUESTA INMUNE MEDIADA POR LINFOCITOS B

Los linfocitos B ejercen su acción contra los antígenos mediante la secreción de inmunoglobulinas (anticuerpos), cuya estructura se representa en la figura 3.3.

RECONOCIMIENTO DEL ANTÍGENO

Los linfocitos reconocen el antígeno a través del **receptor antigénico de célula B**, constituido por inmunoglobulinas expresadas en la membrana celular. Durante la adquisición en la médula ósea de la competencia inmune de los linfocitos B, tiene lugar un reordenamiento del ADN de los genes que codifican la región variable de dichas inmunoglobulinas, de forma que cada receptor presenta una determinada versión reordenada de esos genes, lo que le permite reconocer un antígeno específico. La inmunoglobulina constituyente de los receptores antigénicos de los linfocitos B maduros puede ser de tipo IgM o IgD. Durante el proceso de diferenciación celular se producen también cambios en otras moléculas de la membrana linfocitaria, de manera que, finalmente, todos los linfocitos B maduros expresan en su membrana las moléculas conocidas como CD19, CD20 y CD22.

ACTIVACIÓN Y PROLIFERACIÓN LINFOIDE B

La activación del linfocito B puede precisar, o no, la ayuda de linfocitos T cooperadores, dependiendo de la naturaleza del antígeno. Los antígenos de naturaleza proteica son generalmente **antígenos T-dependientes**, lo que significa que los linfocitos B requieren la colaboración de linfocitos T cooperadores, de acuerdo con los pasos siguientes (fig. 3-4):

- **Presentación del antígeno a linfocitos T cooperadores:** para ello el linfocito B endocita el antígeno y, tras procesarlo, actúa como célula presentadora profesional, mostrando el péptido antigénico unido a una molécula HLA de clase II a linfocitos T cooperadores, para que lo reconozcan mediante el receptor antigénico de célula T.

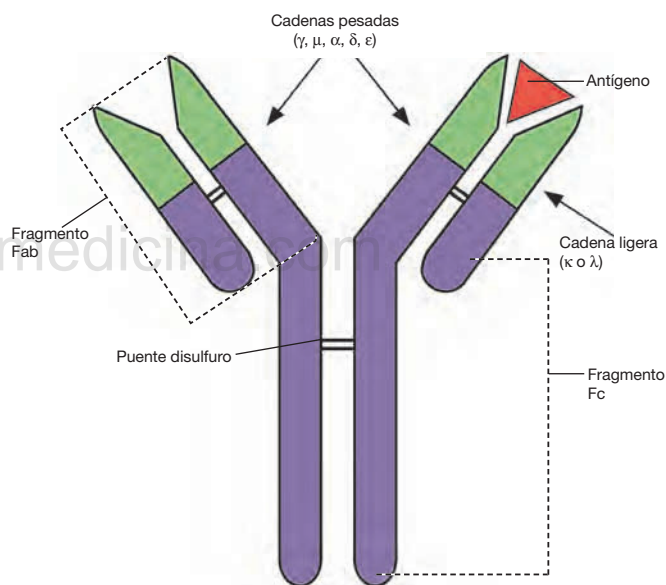


Figura 3-3

Estructura básica de una inmunoglobulina. La estructura básica (unidad monomérica) de una inmunoglobulina es un tetrámero formado por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, unidas por puentes disulfuro; en cada cadena se distingue una región constante (en color lila) y otra región variable (en color verde), cuyas características moleculares confieren especificidad de reconocimiento y de actuación frente a un determinado antígeno. Asimismo, digerida con papaína, la estructura global de una inmunoglobulina consta de tres fragmentos: dos fragmentos Fab (*antigen binding* = fijador del antígeno), a través de los cuales la inmunoglobulina se fija al antígeno, y un fragmento Fc, que se une al sistema del complemento o a determinadas células. La secuencia de los aminoácidos que configuran la región constante de las cadenas pesadas determina 5 clases diferentes de inmunoglobulina que, ordenadas de acuerdo con su concentración sérica, son IgG (con 4 subclases), IgA (con 2 subclases), IgM, IgD e IgE; sus cadenas pesadas se denominan, respectivamente, γ , α , μ , δ y ϵ . Las cadenas ligeras de cualquiera de las inmunoglobulinas citadas pueden ser de dos tipos: o bien κ , o bien λ .

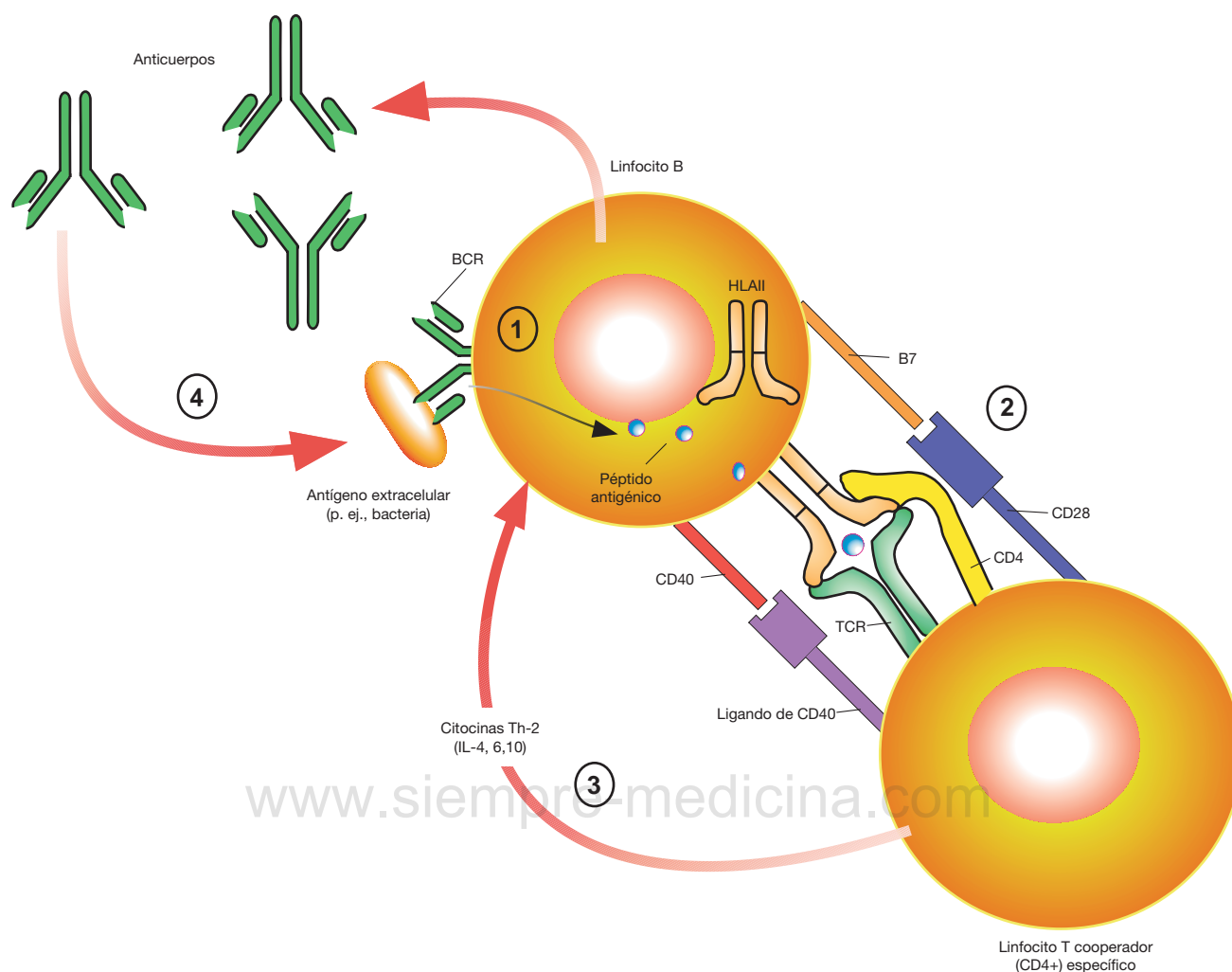


Figura 3-4

Respuesta inmune mediada por linfocitos B. 1: el antígeno extracelular, T dependiente, es procesado en el interior del linfocito B, y los péptidos antigénicos resultantes se expresan en su membrana junto con una molécula HLA de clase II (HLA II) para que sean reconocidos por un linfocito T cooperador; 2: reconocimiento por el linfocito T cooperador e interacciones moleculares necesarias para la activación linfocito T; 3: secreción de citocinas de patrón Th-2, que propician la síntesis de anticuerpos por los linfocitos B activados, y expresión de la molécula CD40L; 4: acción de los anticuerpos contra el antígeno. BCR: receptor antigénico de célula B.

- **Activación del linfocito T cooperador:** se produce como consecuencia de varias interacciones: a) entre el receptor antigénico de la célula T y el complejo formado por el péptido antigénico y la molécula HLA de clase II, que se expresa en la membrana de la célula B; b) entre la molécula HLA de clase II y la molécula CD4 del linfocito T, y c) entre la molécula coestimuladora B7 expresada en la membrana del linfocito B y su correspondiente ligando CD28 de la membrana del linfocito T. En el proceso de activación del linfocito T también pueden colaborar otras células presentadoras profesionales (macrófagos y células dendríticas), que muestran en su membrana el mismo antígeno que el linfocito B.

La activación del linfocito T cooperador conduce a la síntesis y secreción de *citocinas de patrón Th2*

(fundamentalmente IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10) y la expresión en su membrana de la molécula CD40L, ligando de la molécula CD40 del linfocito B.

- **Activación del linfocito B:** las citocinas de patrón Th2 y la interacción CD40-CD40L contribuyen a activar el linfocito B, lo cual supone la génesis de señales intracelulares y la activación de factores de transcripción que inducen la proliferación y diferenciación clonal. El resultado es un clon de células plasmáticas secretoras de anticuerpos, que inicialmente son de tipo IgM (*respuesta primaria de anticuerpos*).

Las citocinas y la interacción molecular mencionadas tienen otras repercusiones importantes: a) *cambio de clase de anticuerpos*, fenómeno consistente

en la secreción de IgG y de pequeñas cantidades de IgA o IgE; *b*) selección de linfocitos B secretores de anticuerpos con mayor especificidad antigénica (*maduración de la afinidad*), y *c*) generación de linfocitos B de memoria, con un receptor de membrana que reconocerá al mismo antígeno en un nuevo contacto, y se diferenciará en un clon de células plasmáticas capaces de secretar anticuerpos con mayor rapidez, mayor afinidad y distintos de IgM (*respuesta secundaria de anticuerpos*).

Los denominados **antígenos T-independientes** (antígenos no proteicos, como polisacáridos de la membrana de microorganismos o glucolípidos) se unen con el linfocito B, y esto ya es suficiente para que se active y, en consecuencia, prolifere y secrete anticuerpos. Como no intervienen linfocitos T cooperadores, no se produce tampoco el cambio de clase de anticuerpos ni la maduración de la afinidad o la memoria inmunológica.

MECANISMOS EFECTORES

Los anticuerpos pueden ejercer una acción defensiva directa mediante la **neutralización del antígeno**, para lo cual se fijan a éste a través del fragmento Fab de la inmunoglobulina, impidiendo así, por ejemplo, la unión del microorganismo con su receptor celular. Sin embargo, es más habitual que los anticuerpos actúen indirectamente de alguna de la formas siguientes:

- **Activación del sistema del complemento:** los anticuerpos constituidos por IgM o determinadas subclases de IgG se unen con el antígeno, formando un inmunocomplejo que activa el sistema del complemento por la vía clásica (v. fig. 2-5); el resultado es la generación del fragmento C3b, dotado de acción opsonizante, o del complejo de ataque a la membrana, que provoca la lisis de la célula portadora del antígeno.
- **Acción opsonizante de los propios anticuerpos:** la poseen fundamentalmente las inmunoglobulinas IgG, y la ejercen uniéndose al antígeno a través del fragmento Fab, y a los correspondientes receptores de los macrófagos o de los leucocitos polinucleares mediante el fragmento Fc.
- **Citotoxicidad mediada por células, dependiente de anticuerpos (ADCC):** en este modelo la IgG y la IgE se unen, por un lado, a una célula diana y, por otro lado, a una célula efectora dotada de un receptor para el fragmento Fc de la inmunoglobulina. Como resultado de estas interacciones, la célula efectora se activa y ejerce una acción destructiva sobre la célula diana. La IgG se acopla con una célula efectora *natural killer*, que desarrolla los mecanismos citotóxicos descritos al considerar la inmunidad innata (v. cap. 2). La IgE se une con polinucleares eosinófilos y éstos actúan contra la célula

la diana (generalmente un helminto) liberando sustancias contenidas en sus gránulos, como la proteína mayor básica, proteínas catiónicas y peroxidasas, además de citocinas que promueven inflamación.

REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE

Puede afirmarse que una respuesta inmune es la apropiada cuando reúne las siguientes condiciones:

- Sólo se dirige contra antígenos extraños, no contra los autoantígenos (tolerancia inmunológica).
- Se desarrolla de forma «proporcionada» ante una agresión externa y con las menores consecuencias lesivas para el individuo.

TOLERANCIA INMUNOLÓGICA

Se establece tanto en los órganos linfoides centrales, durante el proceso de maduración y diferenciación de los linfocitos T y B (tolerancia central), como en los órganos linfoides periféricos y los tejidos (tolerancia periférica).

Tolerancia de la respuesta inmune mediada por linfocitos T

El mecanismo fundamental de la **tolerancia central** de la respuesta inmune por linfocitos T es la eliminación en el timo, mediante apoptosis, de los linfocitos T autorreactivos, es decir, los que disponen de un receptor de célula T capaz de reconocer complejos formados por péptidos antigénicos propios y moléculas HLA (*eliminación clonal T*). También es posible la sustitución de dichos receptores por otros incapaces de reconocer dichos complejos, mediante un nuevo proceso de reordenamiento genético (*reedición o rectificación del receptor antigénico de célula T*).

La plena eficacia de los mecanismos descritos requeriría la presencia en el timo de todos los autoantígenos del individuo; por ello es lógico que, tras la selección central, aún abandonen el timo clones de linfocitos autorreactivos. Para que éstos no respondan frente a los antígenos propios, deben actuar mecanismos de **tolerancia periférica**, entre los que destacan:

- **Ignorancia clonal T:** los linfocitos T ignoran la existencia de antígenos propios contra los cuales podrían reaccionar porque no les resultan accesibles al existir una barrera anatómica que los aísla (p. ej., antígenos de tejidos «inmunológicamente privilegiados», como los de la cámara anterior del ojo o el sistema nervioso central). La ignorancia también puede ser el resultado de una presentación inadecuada de los antígenos por parte de células de los parénquimas.

- **Anergia clonal T:** consiste en una falta de respuesta del clon autorreactivo, por no expresarse en la membrana de las células propias las moléculas coestimuladoras necesarias para la activación linfoide T.
- **Supresión T:** la activación del clon autorreactivo puede estar inhibida por clones de *linfocitos T reguladores*, entre los que se incluyen células NK T (comparten características fenotípicas de las células NK y de los linfocitos T), células T CD4+ que expresan marcadores CD25 o FOXP3, y determinadas subpoblaciones de linfocitos T CD8+; esas poblaciones linfoides ejercen una acción supresora, entre otras formas, secretando citocinas inhibitorias como IL-10 o el factor β transformante de crecimiento [TGF β]).

Tolerancia de la respuesta inmune mediada por linfocitos B

Los mecanismos de tolerancia linfoide B son similares a los descritos en el epígrafe anterior. Sin embargo, en condiciones normales, el número de linfocitos B autorreactivos productores de autoanticuerpos es bastante más alto que el de linfocitos T autorreactivos y, sin embargo, es muy frecuente la presencia de autoanticuerpos circulantes sin significado patológico. La tolerancia se explica por la **falta de colaboración T-B**: los linfocitos B autorreactivos no pueden activarse y producir autoanticuerpos porque para ello necesitan la contribución de linfocitos T cooperadores que reconozcan el mismo autoantígeno, y esta población T autorreactiva está habitualmente anulada por alguno de los mecanismos de tolerancia antes mencionados.

RESPUESTA INMUNE PROPORCIONADA

Se dispone de mecanismos de autocontrol tanto de la respuesta específica como de la inespecífica (inflamación). Los principales mecanismos son:

- **Secreción de citocinas inhibitorias:** la IL-4, la IL-10 y el TGF β ejercen una acción antiinflamatoria al inhibir la activación de los macrófagos y la liberación desde estas células de citocinas proinflamatorias; TGF β , además, es un potente inhibidor de la proliferación linfoide T y B.
- **Regulación del sistema del complemento:** por ejemplo, el inhibidor del C1q bloquea tanto el sistema del complemento como el sistema de la calicreína.
- **Retroalimentación neuroendocrina:** la IL-1, una citocina proinflamatoria, promueve la secreción de la hormona liberadora de corticotropina, lo que se traduce en un aumento de la síntesis corticosuprarrenal de *glucocorticoides*, que ejercen un acción antiinflamatoria al inhibir la transcripción de mediadores de la inflamación regulados por el factor de transcripción NF κ B.

- **Autorregulación del patrón secretor Th1/Th2** (fig. 3.5): por ejemplo, el IFN γ (citocina Th1) inhibe la secreción de citocinas de patrón Th2; y, por el contrario, la IL-4 y la IL-10 (citocinas Th2) inhiben la secreción de citocinas de patrón Th1.
- **Contracción clonal:** tras la activación y subsiguiente proliferación clonal de linfocitos T, tiene lugar el fenómeno contrario (contracción clonal), consistente en una falta de respuesta inmune (anergia clonal) o en la muerte por apoptosis de una parte del clon. Tanto la anergia como la apoptosis se deben a un fallo de la coestimulación, ya que, cuando se activa, la célula T expresa en su membrana una molécula denominada CTL-4 que interfiere en la unión de la molécula CD28 del propio linfocito con la molécula coestimuladora B7 de la célula presentadora del antígeno.
- **Autorregulación por anticuerpos:** a medida que se secretan anticuerpos IgG, ellos mismos frenan su secreción, probablemente porque se interponen entre el antígeno y el linfocito B, impidiendo el contacto entre ambos; también es probable que los anticuerpos IgG generen señales inhibitorias en el linfocito B, al unirse a éste a través de los receptores para el fragmento Fc de la inmunoglobulina.
- **Eliminación de inmunocomplejos circulantes:** interviene el fragmento C3b del complemento, que une los inmunocomplejos al receptor CR1 de la membrana de los hematíes; esto determina que, al pasar los hematíes por el bazo, los macrófagos esplénicos también fagociten los inmunocomplejos.

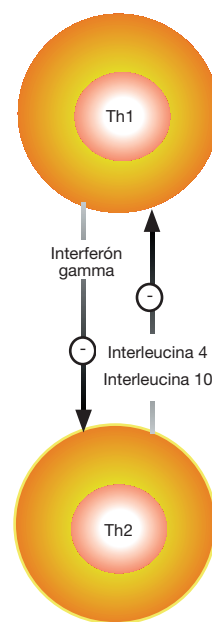


Figura 3-5 Regulación del patrón secretor de citocinas por los linfocitos T cooperadores. Th1: linfocito T secretor de citocinas de patrón Th1; Th2: linfocito T secretor de citocinas de patrón Th2.

PUNTOS CLAVE

- La respuesta inmune específica puede estar mediada por linfocitos T (citotóxicos y cooperadores) o por linfocitos B.
- De forma genérica, la respuesta inmune específica consta de los pasos siguientes: *a)* reconocimiento del antígeno por los linfocitos T o B portadores de un receptor antigénico específico (los linfocitos B reconocen antígenos intactos, pero los linfocitos T solamente reconocen péptidos antigénicos resultantes del procesamiento del antígeno en una célula presentadora); *b)* activación de dichos linfocitos, y subsiguiente proliferación y diferenciación hacia un clon linfoide T o B específico para el antígeno, y *c)* actuación contra el antígeno del clon linfoide específico mediante diversos mecanismos efectores. Una vez finalizada la respuesta, los linfocitos participantes conservan memoria de la misma (memoria inmunológica), lo que les permite reaccionar más rápidamente contra el antígeno en el nuevo encuentro con él.
- En la respuesta inmune mediada por linfocitos T pueden intervenir linfocitos T citotóxicos (CD8+) o T cooperadores (CD4+).
- Los linfocitos T citotóxicos reconocen péptidos antigénicos procedentes de antígenos intracelulares a condición de que les sean presentados en la membrana de una célula nucleada unidos con moléculas HLA-I. Los linfocitos T cooperadores reconocen péptidos antigénicos procedentes de antígenos extracelulares únicamente cuando se presentan en la membrana de una célula presentadora profesional (célula dendrítica, macrófago y linfocito B) unidos con moléculas HLA-II.
- La activación de los linfocitos T requiere la unión entre el receptor antigénico de célula T y el complejo péptido antigénico-molécula del sistema HLA, y la interacción tanto entre la molécula HLA y la molécula CD4 como entre moléculas coestimuladoras y sus correspondientes ligandos.
- En la respuesta inmune mediada por linfocitos T, los linfocitos T citotóxicos provocan la apoptosis de la célula portadora del antígeno, y los linfocitos T cooperadores producen citocinas de patrón Th1, que actúan sobre el macrófago que les presentó el antígeno, reforzando sus mecanismos microbicidas.
- En la respuesta inmune mediada por linfocitos B, la activación de estas células requiere habitualmente la ayuda de linfocitos T cooperadores, secretores de citocinas de patrón Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10), que reconocen los péptidos antigénicos asociados con moléculas HLA-II que les presentan los linfocitos B. Inicialmente los linfocitos B activados secretan inmunoglobulinas (anticuerpos) de tipo IgM (respuesta primaria). La activación completa de los linfocitos B se produce por acción de las citocinas de patrón Th2 y por la interacción entre las moléculas CD40 de la membrana del linfocito B y CD40L del linfocito T; todo ello conlleva un cambio de clase de los anticuerpos secretados, una mayor especificidad de los mismos contra el antígeno (maduración de afinidad) y la generación de linfocitos B de memoria, secretores de anticuerpos diferentes a IgM.
- Los anticuerpos pueden neutralizar directamente el antígeno; pero, sobre todo, actúan contra él indirectamente, activando el sistema del complemento (anticuerpos IgM, subclases de IgG), ejerciendo una acción opsonizante (anticuerpos IgG), o bien interviniendo en una reacción citotóxica mediada por células y dependiente de anticuerpos (IgG e IgE).
- Tolerancia inmunológica: la respuesta inmune específica sólo se dirige contra antígenos extraños, pero no contra los propios (autoantígenos). Se distinguen una tolerancia central, desarrollada en los órganos linfoides centrales (p. ej., eliminación de clones de linfocitos T y B autorreactivos) y una tolerancia periférica, determinada por mecanismos diversos, como la ignorancia clonal o la anergia clonal.
- La reacción inflamatoria se controla por mecanismos que regulan la secreción de mediadores de la inflamación dependientes del NFκB.

PATOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNE. INMUNOLOGÍA DE LOS TRASPLANTES

SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA

Manifestaciones

EXCESO DE RESPUESTA INMUNE ESPECÍFICA

Hipersensibilidad
Autoinmunidad
Reacciones inmunes
Reacción de tipo I
Reacción de tipo II
Reacción de tipo III
Reacción de tipo IV

INMUNODEFICIENCIA

Deficiencias de la respuesta inmune inespecífica
Deficiencias de la respuesta inmune específica
Manifestaciones

INMUNOLOGÍA DE LOS TRASPLANTES

Una respuesta inmune puede ser patológica tanto por exceso como por defecto (fig. 4-1). La exaltación y generalización de la respuesta inflamatoria constituye el llamado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), que suele acompañarse de un síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria. El exceso de respuesta inmune específica se denomina hipersensibilidad si va dirigida contra antígenos extraños, y autoinmunidad si se dirige contra los propios antígenos del individuo. El defecto de la respuesta inmune es lo que se conoce como inmunodeficiencia.

SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA

Como indica su denominación, el SIRS es el resultado de una inflamación generalizada, es decir, de todos los tejidos corporales, con la consiguiente lesión y muerte celular. La inflamación sistémica la producen citocinas proinflamatorias, en particular el factor de necrosis tumoral α (TNF α). Se habla de **sepsis** cuando la causa del SIRS es infecciosa. Los microorganis-

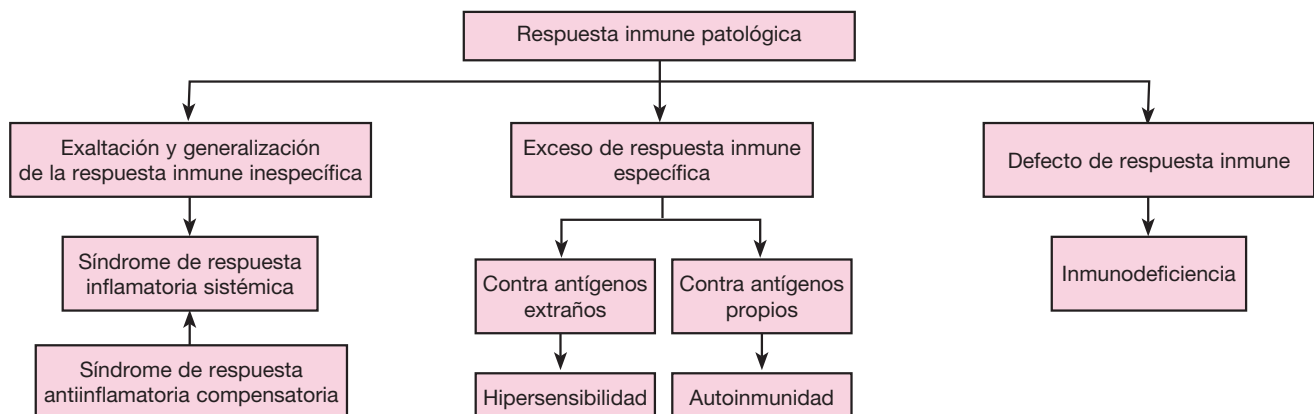


Figura 4-1 Tipos de respuesta inmune patológica.

mos más frecuentes son gérmenes gramnegativos, que actúan de la siguiente forma (fig. 4.2): infectan un órgano concreto y, desde ahí, liberan a la circulación sistémica la endotoxina, sustancia que provoca la activación de los macrófagos en muchos otros tejidos y la consiguiente síntesis y liberación en ellos de citocinas proinflamatorias. No hay que confundir sepsis con *bacteriemia* o *septicemia*, términos ambos que se refieren exclusivamente a la presencia de microorganismos en la circulación sistémica, una condición que no es necesaria para el desarrollo de sepsis. El SIRS también puede tener causa no infecciosa (fig. 4.2); por ejemplo, isquemia global e intensa o traumatismos graves y extensos; en este caso es la fagocitosis de los restos necróticos tisulares lo que induce en los macrófagos la síntesis de citocinas proinflamatorias.

MANIFESTACIONES

En síntesis, las manifestaciones del SIRS obedecen a varios factores relacionados entre sí (fig. 4.2): *a*) reacción de fase aguda propia de cualquier proceso inflamatorio; *b*) vasodilatación sistémica y otros fenómenos en la microcirculación, que pueden llegar a determinar un estado de shock (shock por vasodilatación o séptico; v. cap. 25), y *c*) posibilidad de lesión y muerte tisular sistémica, vinculada tanto a la inflamación como a la hipoxia isquémica generalizada propia del estado de shock, con desarrollo de un **síndrome de disfunción multiorgánica (MODS)** (v. cap. 7).

Por consenso, se requieren al menos dos de las manifestaciones siguientes para definir un SIRS desde el punto de vista clínico:

- *Temperatura corporal* $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$.
- *Taquicardia* (frecuencia cardíaca >90 lat/min).
- *Taquipnea* (frecuencia respiratoria >20 resp/min) o *hiperventilación* ($\text{PaCO}_2 <32$ mmHg).
- *Leucocitos circulantes* $>12 \times 10^9/\text{l}$ o $<4 \times 10^9/\text{l}$, o más del 10% de formas inmaduras de la serie blanca en la fórmula leucocitaria.

Ante la inflamación sistémica se desarrollan mecanismos reguladores de la misma, concretamente la secreción masiva de citocinas inhibitoras de la inflamación, como interleucina 4 (IL-4) e IL-10 (fig. 4.2). De esta forma puede llegarse a un estado de inmunodeficiencia, conocido como **síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS)**, que incrementa el riesgo de infecciones y, con ello, el posible desencadenamiento, a través de un nuevo SIRS, de otro MODS (fig. 4.3).

EXCESO DE RESPUESTA INMUNE ESPECÍFICA

HIPERSENSIBILIDAD

Las enfermedades por hipersensibilidad surgen cuando la respuesta inmune específica dirigida contra un antígeno extraño se desarrolla de forma excesiva o

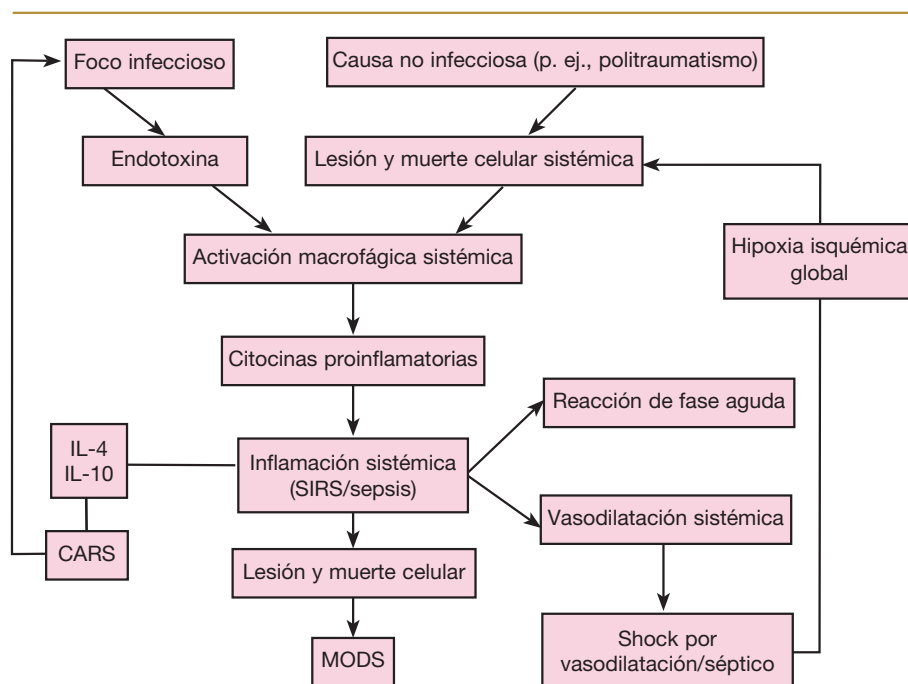


Figura 4-2 Mecanismos y consecuencias del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). CARS: síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria; MODS: síndrome de disfunción multiorgánica.

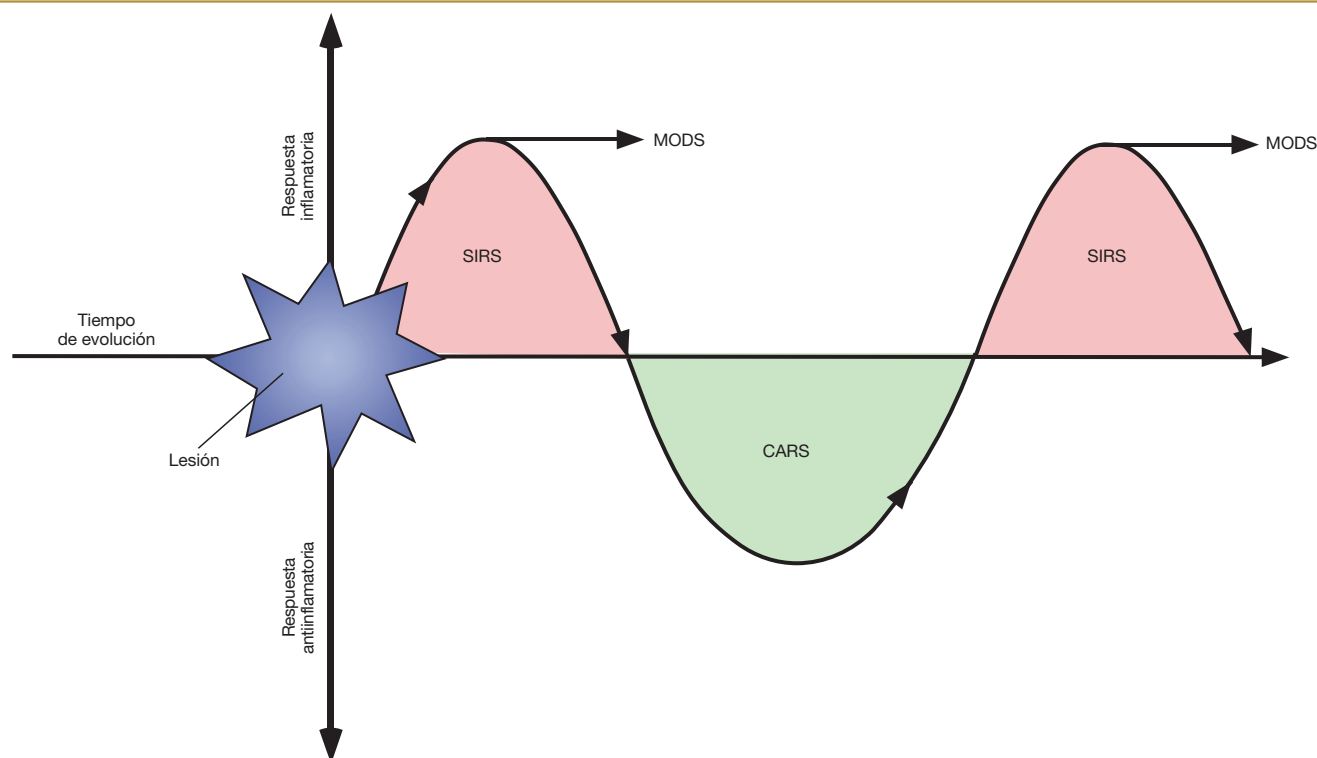


Figura 4-3 Relación entre los síndromes de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), de disfunción multiorgánica (MODS) y de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS).

www.siempre-medicina.com

aberrante. En general, puede afirmarse que, sobre una predisposición genética, en la hipersensibilidad intervienen factores ambientales favorecedores de la respuesta excesiva que provoca el contacto con el antígeno.

AUTOINMUNIDAD

Las enfermedades autoinmunes son el resultado de una respuesta inmune específica inapropiada dirigida contra elementos constituyentes de las propias estructuras del individuo (*autoantígenos*). En último término, la autoinmunidad traduce la **pérdida de los mecanismos de tolerancia inmunológica** (v. cap. 3) como resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales. Los factores genéticos más estudiados son los relativos a la vía de presentación antigénica a través de moléculas de clase I o de clase II del sistema HLA, de forma que la presentación de autoantígenos a través de determinados alelos de dicho sistema favorecería la respuesta contra aquéllos. Esto explicaría, por ejemplo, la elevada prevalencia de determinadas moléculas HLA en ciertas enfermedades autoinmunes (p. ej., HLA-B27 en la espondilitis anquilosante).

Los factores ambientales (p. ej., infecciones, medicamentos, tóxicos, estrógenos) actúan principalmente provocando:

- **Mimetismo molecular:** la estructura molecular de determinados antígenos extraños coincide con la de algunos autoantígenos, lo que desencadena una respuesta inmune frente a éstos; un ejemplo clásico es la afectación cardíaca de la fiebre reumática, que está relacionada con la similitud de antígenos del estreptococo β -hemolítico del grupo A y de la miosina.
- **Modificación de autoantígenos:** los autoantígenos sufren un cambio estructural que los convierte en nuevos antígenos (neoantígenos), extraños para el sistema inmune, por lo que éste actúa contra ellos; un ejemplo característico es la transformación de antígenos del hematíe provocada por el antihipertensivo α -metildopa.
- **Liberación de antígenos de tejidos inmunológicamente privilegiados** (escasamente relacionados con el sistema inmune): se produce al lesionarse éstos, como ocurre, por ejemplo, en la uveítis autoinmune postraumática.

REACCIONES INMUNES

Las reacciones inmunes que intervienen en la hipersensibilidad o en la autoinmunidad se desglosan siguiendo la tradicional clasificación de Gell y Coombs, que diferencia 4 modalidades (*reacciones de tipo I, II, III*

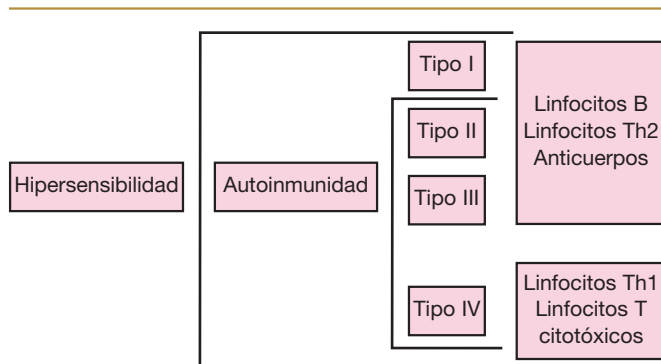


Figura 4-4 Reacciones inmunes en la hipersensibilidad y la autoinmunidad. Th: T helper.

y IV) (fig. 4-4). Estas reacciones no son sino formas particulares de desarrollarse en condiciones patológicas las formas de respuesta inmune mediadas por linfocitos T o B descritas en el capítulo 3. Las reacciones de tipo I, II y III dependen de linfocitos B y anticuerpos, con la contribución de linfocitos T helper (Th) 2; la reacción de tipo IV puede estar mediada por linfocitos Th1 o por linfocitos T citotóxicos. Para referirse a ellas se suele hablar de «reacciones de hipersensibilidad», lo que produce cierta confusión, ya que, salvo la reacción de tipo I, el resto puede intervenir tanto en la hipersensibilidad como en la autoinmunidad.

Por otra parte, estas reacciones inmunes se asocian generalmente con una **respuesta inflamatoria** localizada en el tejido objeto de la reacción, con la consiguiente lesión. A veces, no obstante, la integridad tisular está preservada, y la consecuencia patológica es un trastorno funcional de órganos concretos o la lisis de células sanguíneas.

REACCIÓN DE TIPO I

También se la conoce como reacción de **hipersensibilidad inmediata**; sus características más destacadas son:

- El antígeno extraño recibe el nombre de **alergeno**. El hecho de que el alergeno actúe nocivamente se debe a que en determinados individuos la exposición al mismo provoca la síntesis excesiva de anticuerpos IgE específicos contra él, también conocidos como **reaginas**, mientras que en un individuo normal el mismo antígeno promueve prioritariamente la producción de IgG e IgM.
- La reacción está implicada en la génesis de un grupo concreto de enfermedades de hipersensibilidad, muy frecuentes, para cuya denominación global se usa habitualmente el término **alergia** (vocablo de significado inespecífico: «reaccionar de forma distinta»).

Otros términos habituales que designan a las enfermedades alérgicas son el de **anafilaxia** (lo contrario de profilaxis, o protección), empleado especialmente para referirse a la alergia con repercusión sistémica, y el de **atopia** («fuera de lugar»), concepto que expresa la predisposición genética a sintetizar, a diferencia de la respuesta inmune normal, anticuerpos de tipo IgE frente a determinados antígenos.

El desarrollo de la reacción de tipo I se representa de forma global en la figura 4-5. El alergeno puede acceder al individuo por inhalación (la vía más común), como es el caso de los pólenes, el polvo doméstico y ácaros microscópicos; por ingestión (p. ej., alimentos, medicamentos); por inoculación (p. ej., medicamentos administrados por vía parenteral, picadura de insecto), y por contacto con la piel (p. ej., metales, como el níquel) o con las mucosas (p. ej., la conjuntiva para los mismos antígenos que son inhalados).

En un **primer contacto con el alergeno** (fig. 4-5 A), éste es captado por células dendríticas y por linfocitos B (estos últimos representados en la figura), que lo procesan y presentan los péptidos antigénicos junto con moléculas de clase II del sistema HLA a linfocitos T cooperadores. Las interacciones entre todas estas células determinan un hecho fundamental: la activación de las células T cooperadoras que secretan citocinas de patrón Th2, concretamente *IL-4* e *IL-5*. La *IL-4* determina en los linfocitos B la síntesis y secreción de *IgE específica* para el alergeno, y esta inmunoglobulina se une a los mastocitos o basófilos a través de receptores para el fragmento Fc de dicha inmunoglobulina. La *IL-5* estimula la granulopoyesis eosinófila.

Cuando se producen **nuevos contactos con el alergeno** (fig. 4-5 B), éste se une con la IgE previamente fijada a la superficie de los basófilos y de los mastocitos, lo que provoca la activación de dichas células y la generación en ellas de señales intracelulares que promueven:

- *Exocitosis de mediadores químicos preformados* en los gránulos intracitoplasmáticos: el principal es la *histamina*.
- Síntesis y liberación de *factor activador de plaquetas* (PAF).
- Síntesis y secreción de *citocinas proinflamatorias* (*IL-1*, *TNF α*), además de *IL-4* e *IL-5* y *leucotrienos* *C₄*, *D₄*, *E₄* (estos últimos corresponden a la denominada antiguamente «sustancia de reacción lenta de la anafilaxia»): es la consecuencia de una activación del factor de transcripción NF κB.

Teniendo en cuenta el momento en el que actúan los eosinófilos y los mediadores solubles (histamina, leucotrienos, PAF y citocinas), en la reacción alérgica se diferencian dos fases (fig. 4-6):

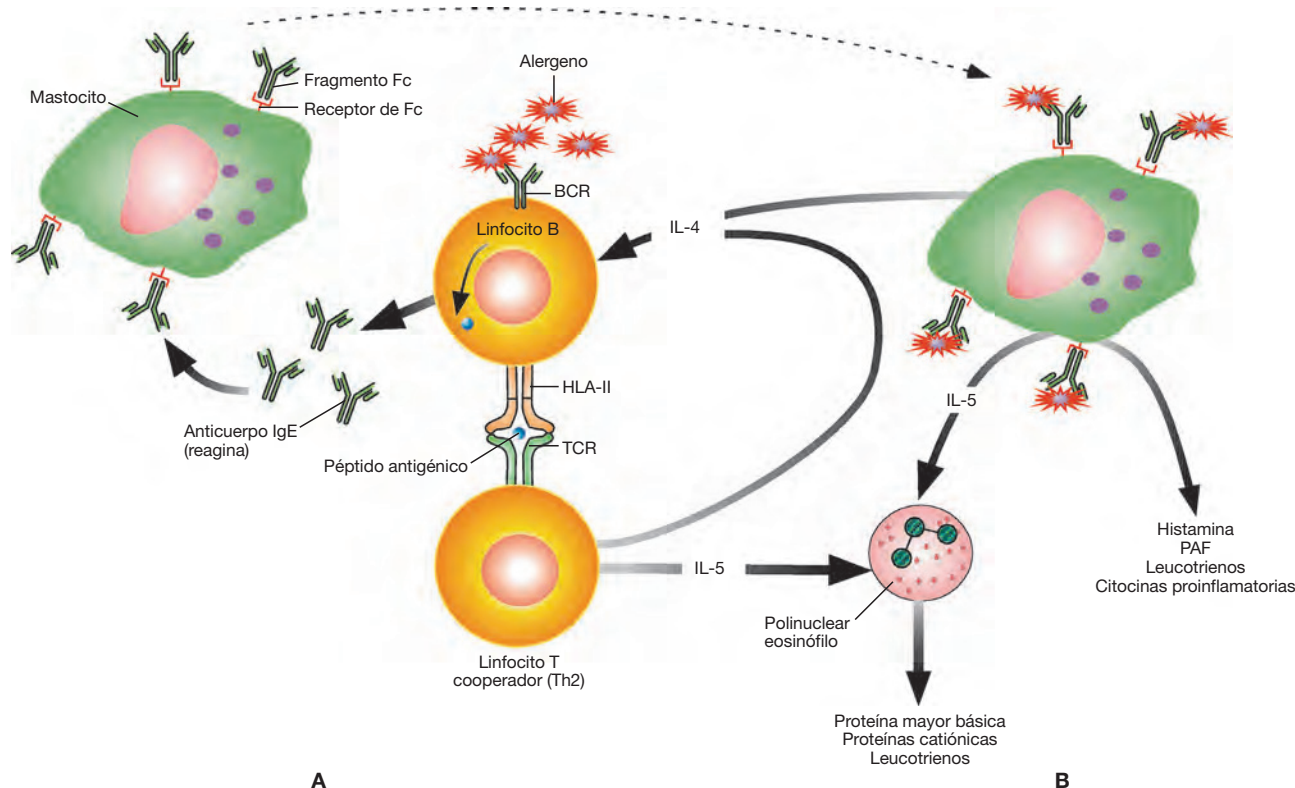


Figura 4-5

Reacción de tipo I. A) Primer contacto con el alérgeno. La presentación a los linfocitos T cooperadores de los péptidos antigénicos resultantes del procesamiento del alérgeno se sigue de la activación de esas células y, en consecuencia, secretan citocinas; la IL-4 activa los linfocitos B, induciendo en éstos la síntesis y secreción de IgE, que se une a mastocitos y basófilos. B) Nuevo contacto con el alérgeno. El alérgeno se une con la IgE fijada a los basófilos y mastocitos, activándose éstos y liberando histamina, PAF, leucotrienos y citocinas proinflamatorias; los mastocitos también secretan IL-5 que, junto con la IL-5 producida por los linfocitos T, activa los eosinófilos que llegan al foco de la reacción inmune, liberando, entre otras sustancias, la proteína mayor básica, proteínas catiónicas y leucotrienos. BCR: receptor antigénico de célula B; PAF: factor activador de plaquetas; TCR: receptor antigénico de célula T.

- **Respuesta inicial:** en ella intervienen la histamina, los leucotrienos y el PAF, que producen vasodilatación, aumento de permeabilidad vascular, incremento de la secreción mucosa y contracción del músculo liso bronquial e intestinal. Se trata de una fase de corta duración.
- **Respuesta tardía:** es más duradera que la anterior y en ella predomina la intervención de las citocinas proinflamatorias secretadas por los mastocitos; producen disfunción endotelial, lo que permite a los eosinófilos circulantes adherirse al endotelio de los vasos donde tiene lugar la reacción de hipersensibilidad, extravasándose posteriormente al intersticio; de ahí que la inflamación alérgica sea rica en estas células. Las interacciones de los eosinófilos con el endotelio vascular son similares a las que presentan los polimorfonucleares neutrófilos en otros tipos de inflamación (v. fig. 2-4); no obstante, algunas quimiocinas son específicas para los eosinófilos, como la RANTES y la eotaxina producidas por linfocitos T activados. Una

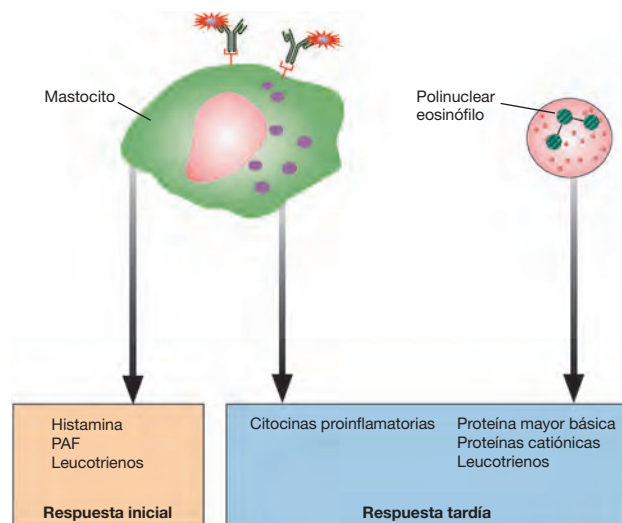


Figura 4-6 Principales mediadores de la respuesta inicial y de la respuesta tardía en la reacción de tipo I, y origen de los mismos.

vez en el foco inflamatorio, los eosinófilos se activan por acción de IL-5, liberando sustancias contenidas en sus gránulos (proteína mayor básica, proteínas catiónicas y peroxidasa), lesivas para los tejidos, además de leucotrienos. En esta segunda fase también intervienen neuropéptidos (p. ej., sustancia P, péptido dependiente del gen de la calcitonina) liberados en las terminaciones sensitivas del territorio inflamado como consecuencia de la acción de neurotrofinas secretadas, entre otras células, por linfocitos T. Los neuropéptidos amplifican la respuesta inflamatoria al propiciar vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, hipersecreción de moco y broncoconstricción; asimismo, favorecen la liberación de histamina contenida en los mastocitos del pulmón.

El conocimiento reciente de los fenómenos inflamatorios tardíos descritos pone en tela de juicio la denominación de hipersensibilidad inmediata que se ha usado tradicionalmente para designar la reacción de tipo I.

Manifestaciones

La reacción puede localizarse sólo en el tejido con el cual toma contacto el alérgeno, o ser sistémica cuando el alérgeno se halla en la sangre y se distribuye por todas las estructuras corporales. Así, se distinguen las siguientes manifestaciones:

- **Rinitis alérgica:** también es conocida como «fiebre del heno»; la provocan los antígenos inhalados y se caracteriza por episodios de estornudos en salvas, rinorrea (aumento de la secreción de la mucosa nasal), picor y obstrucción nasal, a lo cual suele asociarse picor ocular y lagrimeo (conjuntivitis alérgica).
- **Asma bronquial:** lo producen antígenos inhalados y se manifiesta por episodios de disnea brusca debida a la obstrucción de las vías aéreas periféricas, primero como consecuencia de la constricción del músculo liso de su pared y de la hipersecreción de moco (fase inicial de la reacción alérgica), y más tarde también a causa de la inflamación de la mucosa (fase tardía de la reacción alérgica). Además, en el asma bronquial es característica la presencia de *hiperreactividad bronquial*, una respuesta broncoconstrictora excesiva de los bronquios frente a estímulos físicos (p. ej., el ejercicio) o químicos (p. ej., histamina, el propio alérgeno).
- **Dermatitis atópica:** puede manifestarse como: a) *urticaria*, cuyo dato definitorio son los habones, placas cutáneas rojas, pruriginosas y ligeramente elevadas con una zona central más clara, y muy fugaces; b) *angioedema*, o hinchazón de la piel (sobre todo de la de la cara) y de las mucosas (es típico el edema de glotis), y c) *eccema atópico*, caracterizado por la pre-

sencia de lesiones cutáneas enrojecidas, en cuya superficie se observan pequeñas vesículas de contenido seroso que, al romperse, se cubren de costras.

Mientras que la urticaria y el angioedema reflejan los fenómenos vasculares propios de la fase inicial de la alergia, el eccema es la expresión de una inflamación cutánea (fase tardía) y constituye una lesión más persistente que las anteriores.

- **Anafilaxia:** el alérgeno, inoculado o ingerido, accede a la sangre; por ello provoca vasodilatación y aumento de la permeabilidad en todos los lechos vasculares del organismo. La expresión clínica más grave es el *shock anafiláctico*; es frecuente la presencia de urticaria generalizada y de broncoespasmo.

Para tratar de identificar el alérgeno responsable se recurre a *pruebas cutáneas*, inyectando en la dermis o depositando en pequeñas escarificaciones de la piel diversos extractos alérgicos; en el punto donde se halla el alérgeno causante de la reacción se presentará una pápula eritematosa. Una importante elevación de la concentración sérica de IgE y, sobre todo, un aumento de la *IgE específica* para un determinado alérgeno son también datos habituales de la alergia.

REACCIÓN DE TIPO II

Se la conoce clásicamente como **reacción citolítica o citotóxica**, porque puede provocar tanto la lisis de células hemáticas (hematíes, granulocitos neutrófilos o plaquetas) como la lesión de un tejido determinado. Actualmente también se incluyen las **reacciones citoestimulante o citoinhibidora**, cuyas consecuencias son la estimulación o inhibición, respectivamente, de la función de una célula. En todos los casos la reacción está mediada por anticuerpos dirigidos contra antígenos localizados en la membrana celular.

Reacción citolítica (fig. 4-7)

El antígeno puede ser una sustancia extraña depositada sobre la membrana de una célula sanguínea o un antígeno de la propia membrana. Al antígeno se unen anticuerpos de clase IgM o de las subclases 1, 2, 3 de IgG; ambas inmunoglobulinas inducen la **activación del sistema del complemento** por la vía clásica, distinguiéndose dos posibilidades:

- **Activación completa del complemento y lisis intravascular** (fig. 4-7 A): se llega a formar el complejo de ataque a la membrana (MAC), que determina la lisis de la célula hemática en el propio torrente sanguíneo. Los anticuerpos son generalmente de tipo IgM.
- **Activación incompleta del complemento y lisis extravascular** (fig. 4-7 B): sólo se genera el fragmen-

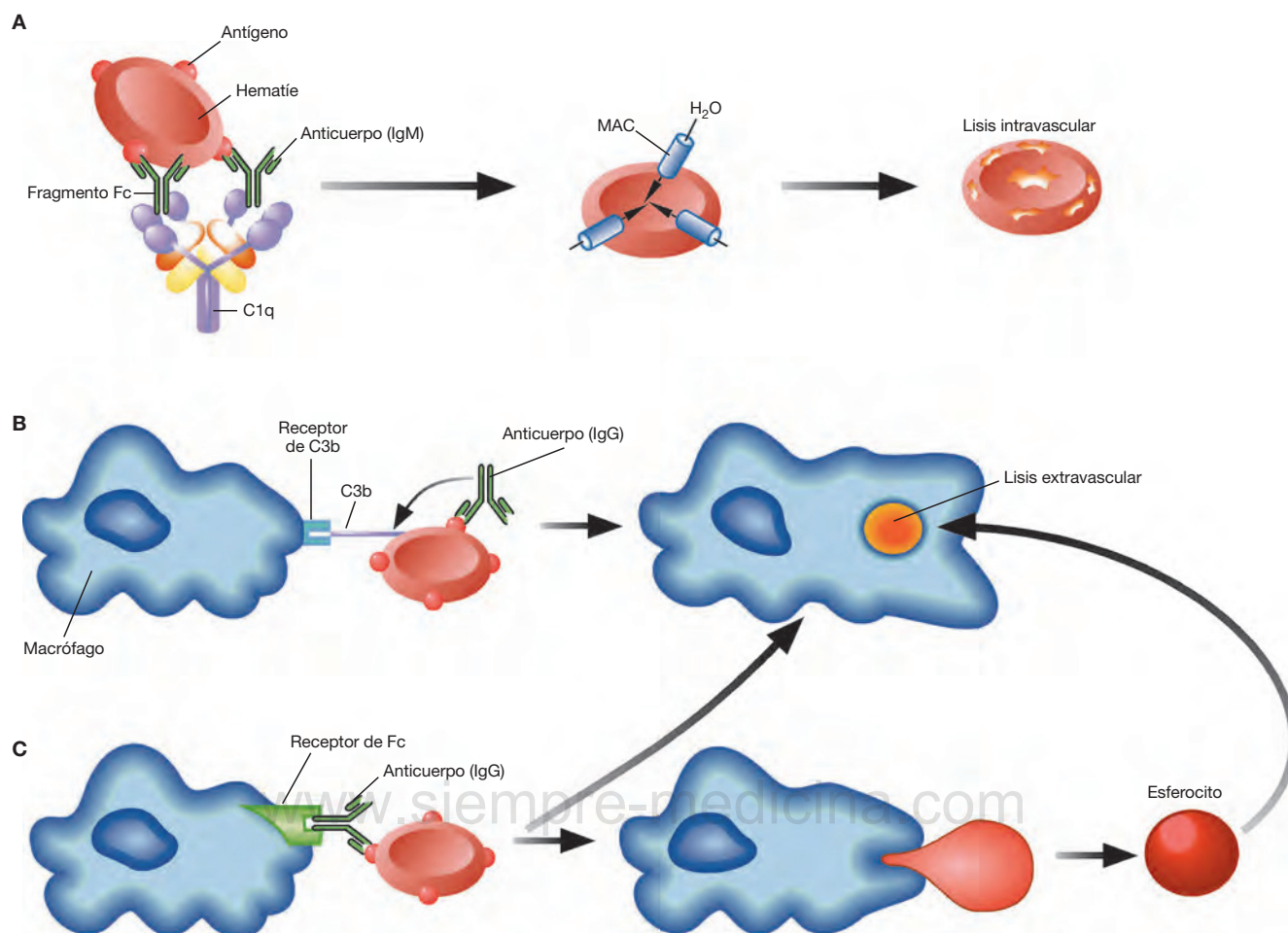


Figura 4-7 Reacción de tipo II citolítica. En la figura se representa al hematíe como célula hemática afectada. A) Activación completa del sistema del complemento, con generación del complejo de ataque a la membrana (MAC) y lisis intravascular. B) Activación incompleta del sistema del complemento, con generación del fragmento C3b que actúa como opsonina, y lisis extravascular. C) La propia IgG ejerce una acción opsonizante, y puede producirse la fagocitosis y lisis del hematíe o la conversión del hematíe en esferoцитo, que es posteriormente fagocitado.

to C3b del sistema del complemento, que se fija, por un lado, a la membrana de la célula hemática y, por otro lado, a su correspondiente receptor localizado en un macrófago. Como resultado de estas interacciones celulares, el macrófago (preferentemente esplénico) fagocita la célula sanguínea y la lisa en su interior. En este mecanismo actúan habitualmente anticuerpos de tipo IgG.

Además de estos mecanismos fundamentales vinculados al sistema del complemento, la lisis puede estar relacionada con una **acción opsonizante de la IgG** (fig. 4-7 C), que se une, por un lado, a la membrana de un hematíe y, por otro lado, a receptores Fc de los macrófagos del bazo. El macrófago puede fagocitar todo el hematíe o tan sólo una pequeña porción del mismo («lo

muerde»), convirtiéndolo en esferoцитo que, al ser una célula rígida, es fagocitado por el macrófago al pasar de nuevo por el bazo; en ambas circunstancias la hemólisis es extravascular.

Dependiendo de la célula afectada, las manifestaciones clínicas de la citólisis pueden ser *anemia hemolítica, neutropenia o trombocitopenia inmunes* (v. caps. 36, 37 y 38, respectivamente).

Reacción citotóxica

Los anticuerpos se dirigen contra antígenos localizados en un tejido concreto. Se trata generalmente de autoantígenos constituyentes natos del tejido (p. ej., algunos de los componentes del colágeno de tipo IV de la membrana basal del glomérulo). La unión del anti-

cuerpo con el antígeno tisular puede originar lesión a través de:

- **Activación del sistema del complemento** (fig. 4-8A): se realiza por la vía clásica, generando los fragmentos C3a, C4a, C5a (anafilotoxinas), que promueven la liberación de histamina, y ésta induce vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. La acción quimiotáctica sobre los polinucleares neutrófilos ejercida por el fragmento C5a trae consigo la acumulación de esas células en el foco de la reacción inmune, donde liberan radicales libres de oxígeno y enzimas lisosómicas, que son sustancias lesivas para el tejido.
- **Activación de neutrófilos y macrófagos** (fig. 4-8B): mediante el fragmento Fc de la inmunoglobulina, los anticuerpos se unen a neutrófilos circulantes y a macrófagos y, como consecuencia de esta interacción, se activan ambas células, sintetizando y liberando citocinas proinflamatorias, radicales libres de oxígeno y enzimas lisosómicas.

La reacción de tipo II citotóxica interviene de forma característica en la lesión glomerular y alveolar del *síndrome de Goodpasture* (v. cap. 34). La presencia de anticuerpos fijados a los tejidos puede demostrarse mediante inmunofluorescencia.

Reacción citoestimulante o citoinhibidora

En estas reacciones intervienen anticuerpos dirigidos contra determinados receptores de la membrana celular, y el resultado de la interacción entre ambos determina un trastorno funcional de la célula, pero no su lesión.

Un ejemplo de **reacción citoestimulante** es la que producen autoanticuerpos dirigidos contra los receptores de la hormona estimulante del tiroides (TSH), produciendo la misma acción que la TSH, es decir, un aumento de la síntesis de hormonas tiroideas; de ahí que a esos anticuerpos se les conozca como inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (TSI). La patología resultante es una forma de hipertiroidismo autoinmune que recibe el nombre de *enfermedad de Graves-Basedow* (v. cap. 42).

Como ejemplo de **reacción citoinhibidora** destaca la actuación de autoanticuerpos dirigidos contra receptores de acetilcolina del sarcolema, impidiendo así la transmisión del impulso nervioso en la unión neuromuscular; su expresión clínica es la *miastenia grave* (v. cap. 56), que cursa con debilidad muscular.

REACCIÓN DE TIPO III

También es conocida como **reacción por inmunocomplejos**, integrados por un antígeno y su anticuerpo corres-

www.siempre-medicina.com

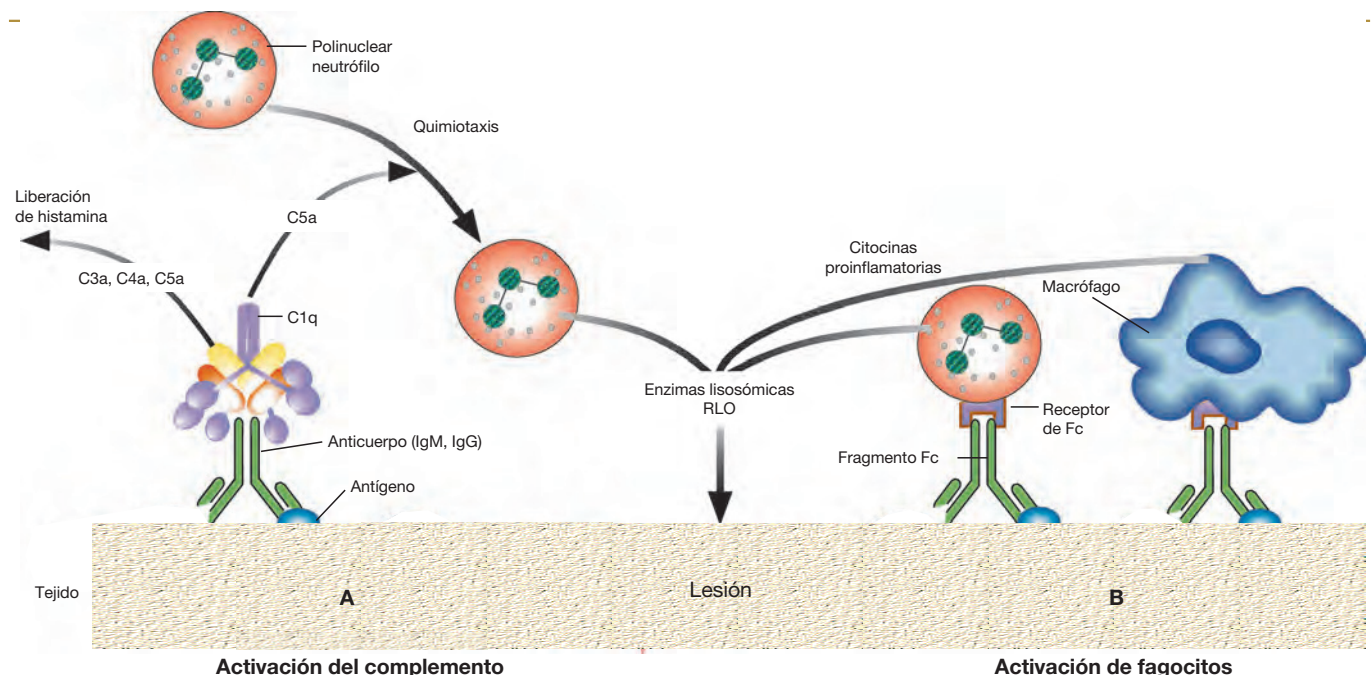


Figura 4-8

Mecanismos lesivos en la reacción de tipo II citotóxica y en la reacción de tipo III. A) Al unirse el antígeno y el anticuerpo se activa el sistema del complemento, generándose los fragmentos C3a, C4a, C5a, que son anafilotoxinas y provocan la liberación de histamina; C5a ejerce, además, una acción quimiotáctica sobre los polinucleares neutrófilos. B) El neutrófilo y los macrófagos se unen con el anticuerpo integrante del inmunocomplejo a través del receptor del fragmento Fc de la inmunoglobulina, liberando enzimas lisosómicas, radicales libres de oxígeno (RLO) y citocinas proinflamatorias, que provocan lesión tisular.

pondiente. Los inmunocomplejos pueden formarse en la circulación general (inmunocomplejos circulantes) o en un determinado tejido (inmunocomplejos *in situ*).

Inmunocomplejos circulantes

Es la modalidad más característica de la reacción de tipo III. Una vez constituidos en la circulación, se produce el **depósito de los inmunocomplejos en la pared vascular**. El grado de depósito depende de diversos factores: *a*) tamaño del inmunocomplejo, de forma que, en principio, sólo se depositan los de tamaño intermedio (los muy pequeños no llegan a depositarse y los grandes son fagocitados y eliminados de la circulación); *b*) capacidad del individuo para eliminarlos, por lo que los defectos de la fagocitosis o del sistema del complemento favorecen la persistencia de inmunocomplejos en la sangre y su posterior depósito vascular; *c*) propiedades fisicoquímicas de los antígenos, un factor determinante para que los inmunocomplejos que contienen antígenos catiónicos se unan a los proteoglicanos cargados negativamente de la membrana basal glomerular, y *d*) determinantes anatómicos y hemodinámicos como, por ejemplo, la elevada presión hidrostática existente en el interior de los capilares del glomérulo o de la membrana sinovial, un factor que facilita el paso de inmunocomplejos a través del endotelio y su consiguiente depósito subendotelial.

Los antígenos pueden ser exógenos o endógenos. Entre los primeros se incluyen fármacos (p. ej., antibióticos, diuréticos), proteínas heterólogas (causantes de la clásica enfermedad del suero) o agentes microbianos (p. ej., virus de la hepatitis B o C). Los endógenos son autoantígenos (p. ej., ADN o histonas) que se liberan a la circulación a partir de células destruidas, y en la sangre se unen con anticuerpos (anti-ADN o antihistonas), o bien antígenos tumorales. Sin embargo, a menudo no se identifica el antígeno que integra el inmunocomplejo circulante.

Tras depositarse en el subendotelio del vaso, la reacción de tipo III se desarrolla siguiendo las mismas vías expuestas al referirse a la reacción citotóxica de tipo II (fig. 4-8). Por cualquiera de ellas, la consecuencia final es una inflamación y lesión de los vasos y estructuras subyacentes de múltiples tejidos: *vasculitis sistémica*. Los vasos más afectados son los de la piel (se traduce por púrpura palpable, sobre todo, en los miembros inferiores), los de la sinovial (sinovitis y artritis) y el glomérulo (glomerulonefritis). El arquetipo de enfermedad autoinmune causada por inmunocomplejos circulantes es el *lupus eritematoso sistémico*.

Inmunocomplejos formados in situ

La formación del inmunocomplejo puede producirse de dos maneras distintas:

- **Antígeno «atrapado» en la sangre y «plantado» (depositado) en un tejido** (p. ej., renal): tras depositarse, se le une su correspondiente anticuerpo y se constituye así, *in situ*, el inmunocomplejo. Por ejemplo, en el capilar glomerular pueden «plantarse» antígenos pertenecientes a determinadas cepas de estreptococo β -hemolítico del grupo A, o bien ADN o histonas.
- **Exposición repetida al antígeno**: en este caso el antígeno exógeno no procede de la circulación sistémica, sino que llega y se deposita en un determinado tejido por inoculación directa en el mismo o por inhalación, cuando se trata del pulmón; sólo después de una exposición repetida al antígeno, los anticuerpos correspondientes acaban uniéndose a él en el seno de dicho tejido. Esta peculiar forma de constituirse el inmunocomplejo tiene su paradigma experimental en el llamado *fenómeno de Arthus*: la administración repetida por vía subcutánea de un antígeno extraño provoca una síntesis cada vez mayor de anticuerpos específicos; cuando son abundantes se unen al antígeno en el sitio de la inyección, lo que provoca una lesión cutánea. En la práctica suele tratarse de antígenos inhalados de forma reiterada por individuos expuestos a los mismos por motivos profesionales.

Una vez constituido *in situ* el inmunocomplejo, se activan los mismos mecanismos que intervienen en la reacción por inmunocomplejos circulantes, bien entendido que en el caso que nos ocupa la lesión se localiza únicamente en el tejido donde se forma y asienta el inmunocomplejo.

La reacción inmune por antígenos atrapados y plantados en un tejido origina, por ejemplo, *glomerulonefritis* (v. cap. 34). Y la reacción desencadenada por antígenos inhalados es responsable de un grupo de enfermedades llamadas genéricamente *alveolitis alérgicas extrínsecas*, para cuya denominación específica se emplean alusiones al antígeno causante de las mismas, tales como «pulmón del granjero» (lesión alveolar debida a la inhalación repetida de esporas de hongos) o «pulmón del cuidador de pájaros» (alveolitis por inhalación reiterada de deyecciones desecadas de aves).

REACCIÓN DE TIPO IV

Mediada por linfocitos T cooperadores

Este tipo de reacción se denomina tradicionalmente **hipersensibilidad retardada**, porque sus manifestaciones no aparecen inmediatamente después de exponerse el individuo al agente que las desencadena. La reacción se desarrolla siguiendo el patrón de la respuesta inmune específica mediada por linfocitos T cooperadores y

secretores de citocinas de patrón Th1 (IL-2 e interferón γ [INF γ]) expuesta en el capítulo 3 (v. fig. 3-2), y está involucrada en el desarrollo de las lesiones tisulares que se observan en:

- **Infecciones bacterianas resistentes a los mecanismos microbicidas del macrófago:** el principal ejemplo es la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, que sobrevive en el interior de los macrófagos que lo han fagocitado. Debido a ello, sus péptidos antigénicos son expresados de forma persistente en la membrana del macrófago y, en consecuencia, se activan permanentemente linfocitos T cooperadores que secretan citocinas de patrón Th1. Estas citocinas activan, a su vez, al macrófago, intensificando sus mecanismos microbicidas y provocando en él la síntesis de IL-12, la cual, a vez, produce más activación de los linfocitos T, y así sucesivamente. Al mismo tiempo, los macrófagos también liberan citocinas proinflamatorias, con las consiguientes consecuencias lesivas para el tejido. Si esta interrelación bacteria-macrófago-linfocito T se prolonga, se reclutarán nuevos macrófagos y linfocitos T hacia el foco inflamatorio, lo que da lugar a la formación de un granuloma.

Aunque la infección se erradique, el individuo sigue «sensibilizado» a *Mycobacterium tuberculosis*, como lo demuestra el hecho de que al inyectar por vía intradérmica un extracto de bacilo tuberculoso (*prueba de Mantoux*) aparece 24-72 h más tarde en el lugar de la inyección un enrojecimiento e induración de la piel producidos por los fenómenos inflamatorios que se desencadenan a ese nivel.

- **Dermatitis de contacto:** se manifiesta por enrojecimiento cutáneo, edema y vesículas; los agentes causantes (p. ej., fármacos, metales, cosméticos) son haptenos que, al entrar en contacto con la piel, se acoplan con proteínas epidérmicas y se convierten en antígenos completos, desencadenando la reacción de hipersensibilidad, con la particularidad de que, en este caso, los antígenos son presentados a los linfocitos T cooperadores por células dendríticas cutáneas que secretan citocinas proinflamatorias al ser activadas.
- **Otras enfermedades granulomatosas:** por ejemplo, la sarcoidosis, en la cual se desconoce la naturaleza del antígeno.

Mediada por linfocitos T citotóxicos

La reacción se desarrolla de acuerdo con el patrón de respuesta inmune descrito en el capítulo 3 (v. fig. 3-1). En el ámbito de la hipersensibilidad sería causante, por ejemplo, de las lesiones tisulares producidas en la infección por virus escasamente citopáticos, como el

virus de la hepatitis B. Y en el campo de la autoinmunidad, los linfocitos T citotóxicos se han implicado, por ejemplo, en el desarrollo de *diabetes mellitus* de tipo 1.

INMUNODEFICIENCIA

Son situaciones en las cuales la respuesta inmune, inespecífica o específica, es defectuosa, lo que determina fundamentalmente una mayor predisposición a padecer infecciones. La inmunodeficiencia se califica de primaria cuando su causa es un trastorno intrínseco del sistema inmune, generalmente de base genética, y de secundaria cuando el sistema inmune se afecta por causas ajenas al mismo, generalmente adquiridas.

DEFICIENCIAS DE LA RESPUESTA INMUNE INESPECÍFICA

Se incluyen trastornos cuantitativos de los granulocitos (neutropenia; v. cap 37), alteraciones funcionales de los fagocitos (granulocitos y macrófagos), deficiencias de alguno de los componentes del sistema del complemento y defectos de las barreras cutaneomucosas (v. cap. 5).

Alteraciones funcionales de los fagocitos

Los trastornos primarios son los que están mejor caracterizados; destacan los siguientes:

- **Deficiente adherencia de los leucocitos al endotelio vascular** (v. fig. 2-4): en el déficit de adherencia de tipo I lo característico es la ausencia de expresión de integrina β_2 , y en el de tipo II lo que falta es la molécula sialil-Lewis^x.
- **Deficiente activación de los macrófagos:** se debe generalmente a un defecto del receptor macrofágico de INF γ , citocina activadora del macrófago y de sus mecanismos microbicidas.
- **Defecto de formación del fagolisosoma:** es lo propio del síndrome de Chédiak-Higashi, caracterizado porque los neutrófilos y los monocitos, entre otras células, poseen gránulos de gran tamaño que son, en realidad, lisosomas gigantes que tardan en fundirse con el fagosoma para constituir el fagolisosoma.
- **Mecanismos microbicidas defectuosos:** el ejemplo más trascendente es la denominada enfermedad granulomatosa crónica, en la cual existe un defecto de alguna de las proteínas que integran el sistema enzimático NADPH-oxidasas, fundamental para que se desarrollen los mecanismos microbicidas dependientes del oxígeno; menor relevancia posee la deficiencia de mieloperoxidasas.

Los principales **trastornos secundarios** de la función fagocítica se observan en la diabetes mellitus, la insuficiencia renal y el alcoholismo.

Deficiencias del sistema del complemento

Lo más frecuente es el **déficit del inhibidor del C1**, sustancia que, en condiciones normales, inhibe la activación de este fragmento del sistema del complemento así como el sistema de la calicreína.

DEFICIENCIAS DE LA RESPUESTA INMUNE ESPECÍFICA

Inmunodeficiencias primarias combinadas

Se altera la respuesta inmune mediada por linfocitos T y por linfocitos B (el defecto de la función de las células B a menudo es secundario al de las T). Las inmunodeficiencias combinadas de mayor relieve son (fig. 4-9 A):

- **Defecto del receptor de IL-2 o de la cinasa Jano (JAK) acoplada al receptor:** por su homología estructural con el receptor de IL-2, también se afectan los receptores de IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15.
- **Defecto de los receptores antígenicos de células T y B:** estos defectos son debidos a alteraciones en la recombinación de los genes que los codifican.

- **Trastorno en las vías de presentación de antígenos:** generalmente es la consecuencia de un déficit de moléculas de clase II del sistema HLA, que llegan a ser indetectables en las células presentadoras de antígeno, impidiendo así la presentación de péptidos antígenicos a los linfocitos T cooperadores. A veces se afecta la vía HLA-I de presentación antigénica, ya sea por deficiencia de la propia molécula HLA o de las proteínas TAP.
- **Apoptosis de linfocitos T y B:** la provoca la acumulación de adenosina y de sus metabolitos como consecuencia de un déficit de adenosindesaminasa.

Inmunodeficiencias primarias por alteración de la respuesta linfoide B

Son las inmunodeficiencias primarias más frecuentes y se distinguen (fig. 4-9 B):

- **Trastorno de la diferenciación linfoide B:** existe un bloqueo selectivo de la transformación en la médula ósea de la célula precursora del linfocito B en linfocito B maduro, debido a un defecto del gen que codifica una cinasa intracelular necesaria para la diferenciación linfoide; la ausencia de linfocitos B maduros determina una agammaglobulinemia, que se hereda ligada al sexo (síndrome de Bruton).
- **Defectos de interacción de las moléculas coestimuladoras:** no se expresa en los linfocitos T activados la molécula ligando de CD40, por lo que los anti-

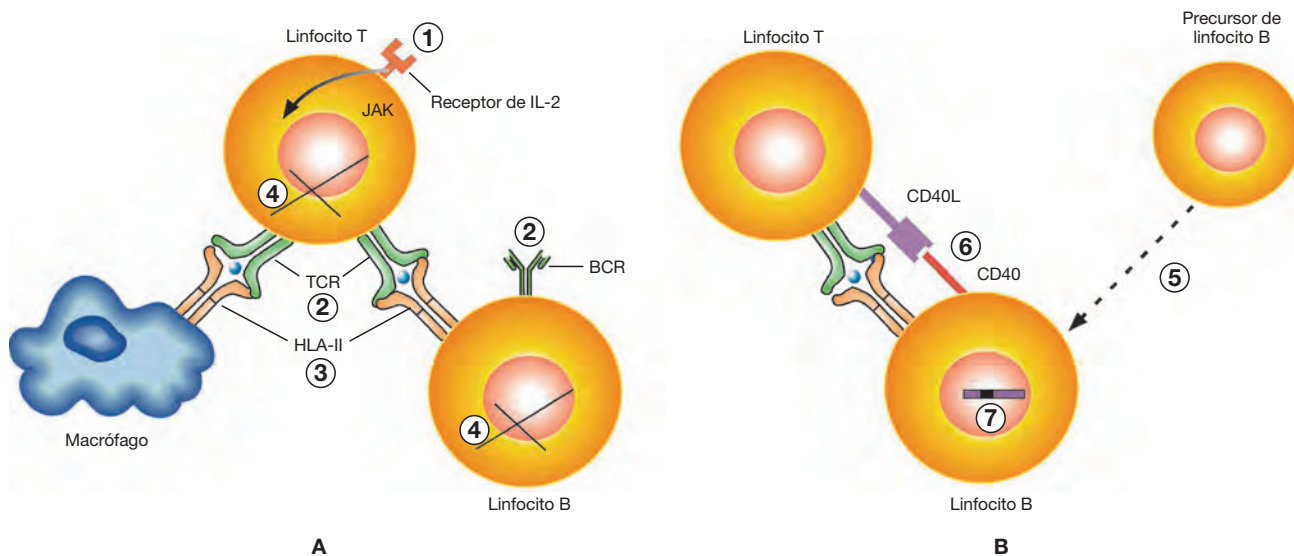


Figura 4-9

Inmunodeficiencias primarias combinadas (A) y por alteración de la respuesta linfoide B (B). 1: defecto del receptor de IL-2 o de la cinasa JAK; 2: defecto del receptor antígeno de célula T (TCR) o B (BCR); 3: trastorno de la presentación de antígenos a través de la vía HLA-II; 4: apoptosis de linfocitos por déficit de adenosindesaminasa; 5: trastorno de la diferenciación del precursor del linfocito B en linfocito B maduro; 6: defecto de interacción de CD40 con su ligando (CD40L); 7: defecto en los genes que codifican la región constante de las inmunoglobulinas.

cuerpos secretados por los linfocitos B son únicamente de clase IgM y no se produce ningún cambio hacia la secreción de otras clases de inmunoglobulinas; el resultado es una hipogammaglobulinemia IgA, IgG e IgE y un aumento de la IgM (síndrome de hiper-IgM).

- **Defectos en los genes que codifican la región constante de las inmunoglobulinas:** a ellos se atribuyen los déficit selectivos de IgA o de subclases de IgG.

Inmunodeficiencias primarias en síndromes específicos

Junto con la inmunodeficiencia, están presentes otras manifestaciones típicas que configuran un síndrome específico. Así, por ejemplo, el *síndrome de Wiscott-Aldrich* cursa con trombocitopenia y eccema; en la *ataxia-telangiectasia* es característica una ataxia cerebelosa y la presencia de telangiectasias cutáneas y oculares; y, por último, en el *síndrome de Di George* (trastorno del desarrollo de los órganos derivados de los arcos faríngeos 3.º y 4.º: timo y paratiroides), además de linfopenia T, los enfermos presentan hipoparatiroidismo (tetania hipocalcémica) y malformaciones faciales y cardíacas.

Inmunodeficiencias secundarias

En la actualidad, la inmunodeficiencia más relevante en el mundo es el **síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)**. Es la consecuencia de una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), retrovirus que infecta preferentemente a la subpoblación linfocitoide T CD4+ (linfocitos cooperadores); para ello se produce la interacción entre una glucoproteína (gp 120) de la membrana del VIH con la molécula CD4 y un correceptor para quimiocinas del linfocitos T, tras lo cual el virus se introduce en el interior de la célula y ejerce en ella un efecto citopático. La consecuencia de la infección por el VIH es una respuesta defectuosa mediada por linfocitos T cooperadores.

Otras causas habituales de inmunodeficiencia son los fármacos inmunodepresores, la malnutrición proteicoenergética, el síndrome nefrótico, la diabetes mellitus o el fallo de la función esplénica (defecto de síntesis de anticuerpos opsonizantes).

MANIFESTACIONES

La principal consecuencia es una susceptibilidad aumentada a las *infecciones*, muchas de ellas producidas por microorganismos que sólo son patógenos en condiciones de inmunodepresión (gérmenes oportunistas); este aspecto se trata más detalladamente en el capítulo 5. Las inmunodeficiencias también cursan con una mayor incidencia de *neoplasias*, probable-

mente por ser defectuosa la actuación del sistema inmune (especialmente las células T) frente a virus oncogénicos. Por mecanismos poco conocidos, en algunas inmunodeficiencias también son más frecuentes las *enfermedades autoinmunes o por hipersensibilidad*.

Es característico del déficit del inhibidor de C1 la aparición de brotes repetitivos de *angioedema*, similar al que produce la reacción de hipersensibilidad de tipo I; se relaciona con un exceso de péptidos vasoactivos por una falta de inhibición de los sistemas de la calicreína y del complemento.

INMUNOLOGÍA DE LOS TRASPLANTES

Se diferencian los siguientes tipos de trasplante:

- **Autólogo** o autotrasplante: las células o tejidos trasplantados proceden del propio receptor.
- **Singénico:** las células o tejidos trasplantados proceden de gemelos idénticos (univitelinos), lo que en realidad equivale a un autotrasplante.
- **Alogénico:** el receptor y el donante pertenecen a la misma especie, aunque son distintos genéticamente. Son los trasplantes más habituales.
- **Xenotrasplante:** receptor y donante son de especies diferentes.

Superados los problemas quirúrgicos que plantean los trasplantes, el principal riesgo es la posibilidad de su rechazo por el sistema inmune del receptor, al reconocer como extraños los antígenos que constituyen el tejido trasplantado. Como el reconocimiento antigénico requiere la presentación de péptidos antigénicos unidos a moléculas del sistema de histocompatibilidad HLA, las diferencias entre los haplotipos HLA del donante y del receptor y entre los péptidos que las moléculas HLA presentan, determinan el reconocimiento como extraños de los antígenos del tejido trasplantado, y el consiguiente «rechazo» del mismo a través del sistema inmune:

- **Rechazo hiperagudo:** se debe a una sensibilización previa por parte del individuo receptor, lo que provoca la presencia de anticuerpos preformados contra los antígenos del donante; esta sensibilización se genera, por ejemplo, por trasplantes o transfusiones previas que inducen la producción de anticuerpos contra las moléculas HLA.
- **Rechazo agudo:** su principal mecanismo es una respuesta inmune mediada por linfocitos T. Así, los linfocitos T citotóxicos CD8+ actúan frente a los péptidos antigénicos presentados en las propias células del injerto junto con moléculas HLA de clase I. Los

linfocitos T CD4+ también contribuyen al rechazo mediante una reacción de hipersensibilidad retardada, con reclutamiento de monocitos y polimorfonucleares; en este caso, las células que presentan los antígenos extraños son, por un lado, las células dendríticas del donante trasplantadas con el injerto y, por otro lado, las células presentadoras de antígenos del receptor. Aunque se le concede menos importancia, en el rechazo agudo también interviene la respuesta inmune mediada por linfocitos B, actuando anticuerpos dirigidos fundamentalmente contra el endotelio vascular del injerto.

- **Rechazo crónico:** se traduce por fibrosis y deterioro funcional progresivo del órgano trasplantado. Aparte de la intervención del sistema inmune, se han involucrado en su génesis otras causas, como una infección

por citomegalovirus en individuos a los que se les ha realizado un trasplante pulmonar, o el tiempo de isquemia del riñón del donante durante el trasplante renal.

Un tipo especial de patología relacionada con los trasplantes es la **enfermedad del injerto contra el huésped**, en la cual son los linfocitos inmunológicamente competentes del donante los que reaccionan contra antígenos del receptor. Para que esto se produzca se requiere trasplantar una cantidad suficiente de linfocitos y que el receptor se halle en una situación de inmunodepresión; la enfermedad del injerto contra el huésped se observa de forma más característica en los trasplantes alogénicos de médula ósea, y más precisamente en el de células progenitoras de la hematopoyesis.

www.siempre-medicina.com

PUNTOS CLAVE

- SIRS: es el resultado de una inflamación de todos los tejidos corporales, con posible lesión de los mismos debida a citocinas proinflamatorias, que puede llegar hasta un síndrome de disfunción multiorgánica (MODS). Sepsis: SIRS de origen infeccioso. En respuesta a la inflamación sistémica se secretan citocinas antiinflamatorias (síndrome de respuesta antiinflamatoria sistémica: CARS), lo que aumenta el riesgo de infección
- Hipersensibilidad: respuesta inmune específica y excesiva dirigida contra antígenos extraños. Autoinmunidad: respuesta inmune específica dirigida contra los propios antígenos del individuo (autoantígenos) por un defecto de los mecanismos de tolerancia inmunológica inducido por factores ambientales (infecciones y otros) y genéticos. La hipersensibilidad y la autoinmunidad desencadenan una respuesta inflamatoria causante de lesión tisular, o provocan un trastorno funcional de órganos concretos o la lisis de células sanguíneas.
- Las reacciones inmunes que intervienen en la hipersensibilidad y la autoinmunidad se desglosan, según la clasificación de Gell y Coombs, en cuatro tipos: I, II, III y IV.
- La reacción de tipo I se produce porque el antígeno (alergeno) provoca la síntesis excesiva de anticuerpos IgE específicos (reaginas) en individuos predispuestos genéticamente (atopia). Bajo la influencia de la IL-5, secretada por linfocitos T cooperadores, los linfocitos B sintetizan IgE, que al fijarse sobre los mastocitos y unirse al alergeno provoca la síntesis de histamina, factor activador de las plaquetas, citocinas proinflamatorias y leucotrienos; la IL-5 también estimula la granulopoyesis eosinófila, y los eosinófilos liberan sustancias que lesionan los tejidos.
- Las manifestaciones de la reacción de tipo I se denominan genéricamente alergia, e incluyen la rinitis alérgica, el asma bronquial, la dermatitis atópica y la anafilaxia (alergia sistémica).
- La modalidad citotóxica de la reacción de tipo II (anticuerpos contra antígenos tisulares) produce determinados tipos de glomerulonefritis. La modalidad citolítica de dicha reacción es responsable de la lisis intravascular o extravascular de células hemáticas, por activación completa (anticuerpos IgM) o incompleta (anticuerpos IgG) del sistema del complemento, respectivamente. Y en sus modalidades citoestimulante y citoinhibidora, la reacción de tipo II ocasiona la enfermedad de Graves Basedow y la miastenia grave, respectivamente.
- La reacción de tipo III se debe a inmunocomplejos circulantes depositados en el subendotelio de los vasos de tejidos diversos (vasculitis sistémica), o bien a inmunocomplejos formados en determinados tejidos (glomerulonefritis o alveolitis alérgicas extrínsecas). La lesión es consecuencia de la activación del complemento, de neutrófilos y de macrófagos.
- La reacción de tipo IV puede estar mediada por linfocitos T cooperadores (hipersensibilidad retardada) que intervienen en el desarrollo de granulomas (tuberculosis) y de dermatitis de contacto, o bien por linfocitos T citotóxicos.
- Inmunodeficiencia: respuesta inmune inespecífica o específica defectuosas, lo que comporta un mayor riesgo de infecciones. Las inmunodeficiencias primarias son trastornos intrínsecos del sistema inmune; en las inmunodeficiencias secundarias, el sistema inmune se afecta por causas ajenas al mismo.
- Las deficiencias de la respuesta inespecífica consisten en neutropenia, alteraciones funcionales de los fagocitos, defectos de componentes del sistema del complemento y alteración de las barreras cutáneas y mucosas. La respuesta inmune específica deficitaria puede ser la mediada por linfocitos T, B o por ambos (inmunodeficiencia primaria combinada). La inmunodeficiencia más relevante es el sida, una respuesta inmune defectuosa mediada por linfocitos T cooperadores como consecuencia de la infección por el VIH.
- Las diferencias entre los haplotipos del sistema de histocompatibilidad HLA del donante y del receptor son habitualmente los principales determinantes del rechazo de un tejido trasplantado.

PATOLOGÍA INDUCIDA POR MICROORGANISMOS

EXPOSICIÓN DEL HOSPEDADOR A LOS MICROORGANISMOS

Reservorio y fuente de infección
Transmisión

CONTACTO CON EL HOSPEDADOR

Proliferación e invasión local
Disfunción y lesión tisular
Diseminación sistémica

MECANISMOS DE DEFENSA FRENTE A LA INFECCIÓN

Barreras naturales cutaneomucosas
Respuesta inmune

EVASIÓN DE LOS MECANISMOS DE DEFENSA

Evasión de las barreras naturales cutaneomucosas
Evasión de la respuesta inmune

ENFERMEDAD INFECCIOSA

Manifestaciones generales
Infecciones en pacientes inmunodeprimidos
Exploraciones complementarias

En un sentido amplio, el concepto de infección engloba las diversas formas de interacción entre un microorganismo, que actúa mediante mecanismos de ataque más o menos eficaces, y un individuo (hospedador),

cuya forma de defensa fundamental es la repuesta inmune. Los microorganismos más frecuentes son las bacterias, los virus, los parásitos y los hongos; otro agente potencialmente infeccioso, pero menos habitual, son los priones.

La citada relación microorganismo-hospedador comprende los siguientes aspectos (fig. 5-1):

- Exposición del hospedador a los microorganismos: requiere la existencia de un reservorio del agente microbiano o de una fuente de infección, así como de un mecanismo de transmisión al hospedador.
- Toma de contacto con el hospedador.
- Proliferación e invasión local del microorganismo.
- Disfunción y lesión tisular.
- Diseminación sistémica del agente microbiano.
- Mecanismos de defensa del hospedador y de evasión del microorganismo.

Con el término **colonización** se designa aquella situación en la cual el agente infeccioso, en este caso también denominado *comensal*, sólo establece contacto con las superficies cutáneas o mucosas del hospedador y prolifera en ellas, donde persiste y, además, ejerce una acción protectora frente a la infección por microorganismos más agresivos. En condiciones normales, la colonización carece de expresión clínica.

Por el contrario, en la **enfermedad infecciosa** la interacción microorganismo-hospedador es patológica y se manifiesta por signos y síntomas. Al microorganismo causante se le califica de *patógeno*, lo que supone que, tras haber tomado contacto con el hospedador, ha sido capaz de evadir sus mecanismos de defensa, invadir los tejidos (a veces no invade y actúa mediante la secreción de toxinas) produciendo disfunción y lesión celular y, eventualmente, diseminarse.

Cuando el agente microbiano puede producir por sí mismo una enfermedad infecciosa se le califica de *patógeno primario*, y cuando sólo la provoca en ausencia de mecanismos de defensa antiinfecciosa competentes se le

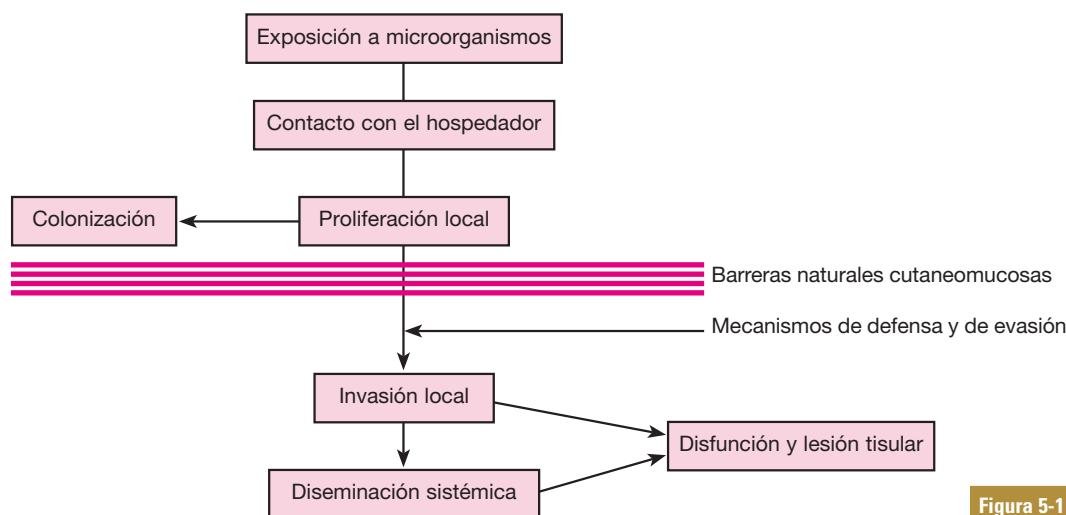


Figura 5-1 Relación microorganismo-hospedador.

denomina *patógeno oportunista*, y a menudo se trata de un microorganismo comensal.

EXPOSICIÓN DEL HOSPEDADOR A LOS MICROORGANISMOS

RESERVORIO Y FUENTE DE INFECCIÓN

Se denomina **reservorio** al hábitat en el cual un microorganismo vive y se multiplica en condiciones normales, y **fuentes de infección** al hábitat ocasional en el que el microorganismo mantiene transitoriamente su capacidad para reproducirse.

El reservorio y la fuente de infección pueden ser el mismo medio (p. ej., el hombre es reservorio y fuente de infección para el virus del sarampión), mientras que en otros casos son distintos (p. ej., el reservorio del virus de la hepatitis A es el intestino humano, pero la fuente de infección es el agua contaminada). Por otra parte, el reservorio o la fuente de infección pueden ser el entorno ambiental, los animales o el hombre. Entre los medios ambientales, el agua lo es para bacterias como *Legionella*, y el suelo para bacterias formadoras de esporas (p. ej., *Clostridium* spp., *Bacillus anthracis*), lo que permite su supervivencia en condiciones climáticas adversas.

El reservorio animal es causa directa de **zoonosis**, que son enfermedades infecciosas del ser humano producidas por microorganismos que se transmiten desde animales vertebrados (p. ej., la infección por *Brucella* spp., transmitida a partir de vacas u ovejas). El hombre actúa como reservorio o fuente de infección cuando sufre una enfermedad infecciosa o si es portador de un determinado agente microbiano. Se llama **portador** al individuo que, sin presentar evidencia clínica de enfer-

medad infecciosa, posee el microorganismo y lo disemina; puede hallarse en la fase de incubación o de convalecencia de la enfermedad, o no haber presentado nunca signos ni síntomas de enfermedad infecciosa atribuible a dicho agente (portador sano). Los principales reservorios humanos son el tubo digestivo y el árbol respiratorio.

TRANSMISIÓN

La transmisión del agente infeccioso al hospedador puede ser:

- **Directa:** las principales posibilidades son: a) contacto físico directo (p. ej., microorganismos causantes de enfermedades de transmisión sexual); b) transmisión vertical, en la que el microorganismo se transmite de una generación a otra durante el desarrollo embrionario o durante el parto (p. ej., transmisión al hijo de la infección materna por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] o por el virus de la rubéola); c) inoculación directa por mordedura de animal, y d) inhalación de microorganismos expulsados con la tos o el estornudo.
- **Indirecta:** a) a través de la ingestión de agua o alimentos contaminados por el agente patógeno (p. ej., enterobacterias, virus de la hepatitis A, priones), o de alimentos que contienen toxinas preformadas (p. ej., enterotoxina de *Staphylococcus aureus*); b) por fómites, material inerte que sirve de vehículo para la transmisión del microbio, como ocurre en algunas infecciones nosocomiales (infecciones adquiridas en el interior del hospital); c) por inoculación parenteral, mediante transfusión de sangre o hemoderivados contaminados, o por el uso de agujas contaminadas

(p. ej., virus de la hepatitis B o C y VIH); *d*) a través de artrópodos, que pueden actuar como simples vectores de transmisión parenteral de microorganismos (p. ej., la garrapata del perro es el ácaro transmisor de *Rickettsia conorii*), o bien formar parte del propio ciclo biológico del agente infeccioso (p. ej., *Plasmodium* spp. se desarrolla en el interior de las hembras del mosquito *Anopheles*, que son las que transmiten la infección), y *e*) por el aire (p. ej., inhalación de microgotitas que contienen partículas de virus).

Algunos agentes patógenos pueden transmitirse de varias formas; por ejemplo, el virus de la hepatitis B se transmite tanto por contacto sexual directo como por vía parenteral.

CONTACTO CON EL HOSPEDADOR

El contacto se produce al adherirse el microorganismo a las estructuras del hospedador, habitualmente la piel y las mucosas (orofaríngea, gastrointestinal, respiratoria, urinaria y conjuntiva), excepto cuando son inoculados, en cuyo caso pasan directamente a la sangre. Algunos ejemplos representativos de adherencia microbiana son los siguientes:

- Las bacterias gramnegativas se adhieren a las células mediante organelas denominadas «pili» o «fimbria», constituidas por una molécula de adhesión intercelular, la selectina, que se une a receptores hidrocarbonados de las células del hospedador. La adherencia de las bacterias grampositivas se produce por medio de fibrillas que contienen ácido lipoteicoico, una sustancia que se une a la fibronectina de la matriz intercelular.
- El virus de la gripe posee una hemaglutinina que le permite adherirse de manera específica a restos de ácido siálico de las células epiteliales mucosas, estableciéndose una unión firme entre ambas moléculas. Los rinovirus, agentes del catarro común, se unen a la molécula de adhesión ICAM-1 que se expresa en las células del epitelio de las vías aéreas.

La especificidad de unión entre algunas moléculas del microorganismo y sus correspondientes ligandos es uno de los determinantes del **tropismo** de los agentes infecciosos por estructuras concretas del hospedador. Así, por ejemplo, el neumococo infecta preferentemente el aparato respiratorio; las cepas entéricas de *Escherichia coli* se adhieren a la mucosa digestiva, mientras que las cepas uropatógenas de ese mismo germen hacen lo propio en la mucosa del tracto urinario porque disponen de fimbrias cuyo receptor (uroplaquina) se expresa específicamente en el urotelio.

PROLIFERACIÓN E INVASIÓN LOCAL

Una vez adheridos a las células, se produce la **proliferación local** de los microorganismos. Las colonias resultantes pueden disponerse formando verdaderas películas multicelulares (*biocapas*) que tapizan la región infectada; la proliferación en biocapas aumenta la virulencia del microorganismo y la resistencia a los agentes antimicrobianos. Se entiende por **invasión local** la penetración del agente, a través de las barreras naturales cutaneomucosas, en los tejidos en los que se ha producido el contacto y, a menudo, también en los tejidos subyacentes. Algunos microorganismos nunca invaden los tejidos y ejercen su acción patógena mediante la secreción de exotoxinas (v. más adelante), como es el caso de la toxina producida por cepas enterotoxigénicas de *Escherichia coli*.

En el seno del tejido invadido los microorganismos pueden multiplicarse fuera de las células (microorganismos extracelulares), sólo en el interior de las mismas (microorganismos intracelulares obligados) o bien en ambos medios (intracelulares facultativos):

- **Microorganismos extracelulares:** la mayoría son cocos grampositivos, cocos gramnegativos, cocobacilos gramnegativos, bacilos gramnegativos y algunos bacilos grampositivos (en particular los anaerobios). También se multiplican fuera de las células determinados hongos, como *Candida* spp. y *Aspergillus* spp., así como helmintos.
- **Microorganismos intracelulares facultativos:** se trata de agentes infecciosos que, si bien se multiplican en el exterior de las células, también son capaces de sobrevivir en el interior de los macrófagos, eludiendo sus mecanismos microbicidas. El más típico es *Mycobacterium tuberculosis*; otros gérmenes incluidos en este grupo son *Salmonella* spp. y *Brucella* spp.
- **Microorganismos intracelulares obligados:** el paradigma son los virus, que necesitan usar inexcusablemente la maquinaria energética celular para sintetizar sus propias proteínas y ácidos nucleicos. Otros microorganismos que sólo pueden reproducirse en el interior de las células son las rickettsias (crecen dentro de las células endoteliales), las clamidias y ciertos protozoos (*Toxoplasma* spp., *Leishmania* spp.).

DISFUNCIÓN Y LESIÓN TISULAR

Los agentes microbianos pueden actuar de varias maneras:

- **Daño celular directo (efecto citopático):** lo ejercen generalmente los microorganismos intracelulares. Así, por ejemplo, al replicarse los virus interfieren

en la síntesis de proteínas y de ADN, alterando la función celular y produciendo necrosis o apoptosis. Otros microorganismos intracelulares obligados lesionan la célula por el simple hecho de multiplicarse en su interior. Por mecanismos desconocidos, los agentes microbianos intracelulares facultativos pueden destruir los macrófagos en cuyo interior crecen.

- **Exotoxinas:** son sustancias polipeptídicas secretadas por microorganismos, especialmente bacterias grampositivas. Algunas exotoxinas tienen consecuencias funcionales, actuando cerca del sitio donde se liberan (p. ej., la enterotoxina colérica, producida por *Vibrio cholerae*, presente en la luz del intestino, estimula la secreción intestinal) o a distancia del mismo (p. ej., la neurotoxina botulínica, producida por *Clostridium botulinum*, impide la liberación y acción del neurotransmisor acetilcolina). Otras exotoxinas tienen un efecto citotóxico (citotoxinas), que provoca la muerte de la célula, como, por ejemplo, la producida por *Shigella dysenteriae*, que induce la muerte de las células de la mucosa del colon por inhibición de la síntesis proteica.
- **Endotoxina:** es un lipopolisacárido que forma parte de la pared celular de las bacterias gramnegativas, y constituye el ejemplo característico de lo que se conoce genéricamente como patrones moleculares asociados a patógenos o PAMP. Una proteína sérica humana (LBP) se une al lipopolisacárido y lo transfiere hasta la membrana de los macrófagos, donde interactúa con un receptor específico (CD14) y con un receptor de tipo *toll* (TLR); a través de este último se canalizan señales que finalmente inducen la secreción por parte del macrófago de mediadores químicos de la inflamación regulados por el factor nuclear kappa B (p. ej., eicosanoides, citocinas proinflamatorias) (v. fig. 2-3).

DISEMINACIÓN SISTÉMICA

Es obvio que cuando el microorganismo se inocula directamente en la sangre, la diseminación sistémica se produce desde el primer momento de la relación agente infeccioso-hospedador. En el resto de los casos, los microorganismos pueden propagarse a distancia del tejido invadido y multiplicarse en otras estructuras. Esta diseminación sistémica suele producirse por vía linfática, y si la respuesta inmune específica que el hospedador desarrolla en los ganglios linfáticos no es suficiente para detener la progresión, el microorganismo accede al torrente circulatorio. **Bacteriemia, viremia y fungemia** son términos que designan la presencia en la sangre de bacterias, virus y hongos, respectivamente. Los tropismos particulares de los microorganismos condicionan la adherencia de los gérmenes a determinadas estructuras

y su proliferación en las mismas, como, por ejemplo, las válvulas cardíacas dañadas (predilección de estreptococos) o las meninges (meningococo).

MECANISMOS DE DEFENSA FRENTE A LA INFECCIÓN

Los mecanismos de defensa del hospedador están representados por las barreras naturales cutaneomucosas, que actúan ya en la fase de contacto del microorganismo, y, sobre todo, por las respuestas inmunes inespecífica y específica, que intervienen cuando el agente infeccioso prolifera e invade.

BARRERAS NATURALES CUTANEOMUCOSAS

Se oponen a la infección de formas muy diversas:

- **Integridad estructural:** la delgadez de las superficies mucosas opone a la invasión microbiana una menor resistencia que la piel.
- **pH ácido:** la acidez cutánea, gástrica o vaginal contribuye a la inactivación de microorganismos.
- **Efecto de arrastre de microorganismos:** está inducido por el moco que reviste las superficies mucosas (también intervienen los movimientos de los cilios de la pared del árbol respiratorio o el peristaltismo del tubo digestivo), por la orina o las lágrimas.
- **Lisozima de las lágrimas:** ejerce una acción antimicrobiana en la conjuntiva.
- **Pérdida de receptores de las barreras naturales:** por ejemplo, en África occidental el 70% de la población carece del receptor para una de las especies de *Plasmodium*, y ello confiere resistencia al paludismo.

Además de lo anterior, la **flora microbiana comensal** presente en la piel y las mucosas protege frente a eventuales patógenos primarios, con los cuales compite por los nutrientes o por una zona donde adherirse y a los que también puede destruir mediante la secreción de sustancias bactericidas.

RESPUESTA INMUNE

La descripción detallada de las respuestas inmunes inespecífica y específica se halla en los capítulos 2 y 3, respectivamente, por lo que conviene que el lector los revise de nuevo. En este momento interesa conocer particularmente su eficacia defensiva frente a la infección (fig. 5-2):

- **Fagocitos, sistema del complemento, anticuerpos:** son elementos fundamentales en la defensa contra

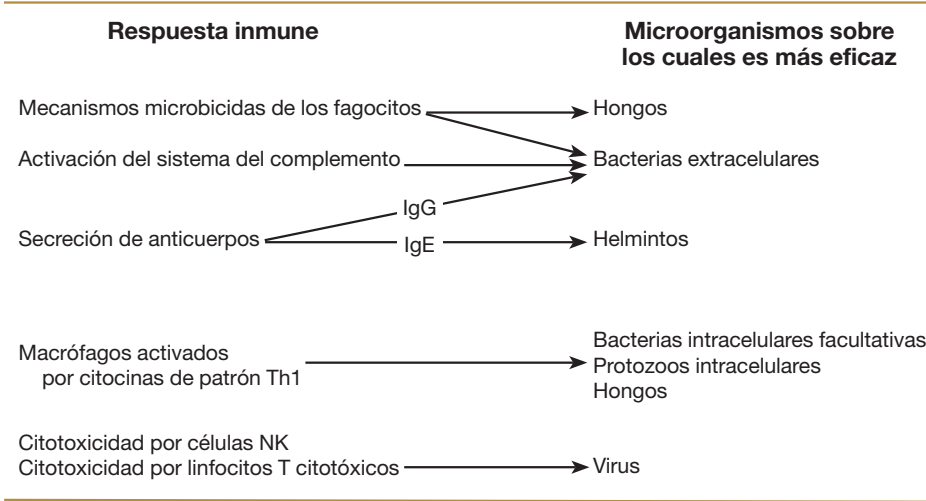


Figura 5-2

Eficacia de la respuesta inmune antiinfecciosa. NK: *natural killer*.

bacterias extracelulares los mecanismos microbicidas de los fagocitos (especialmente los granulocitos neutrófilos), la activación del complemento y, sobre todo, la respuesta por anticuerpos (especialmente la secreción de IgG inducida por citocinas de patrón T helper [Th] 2). Los fagocitos también actúan eficazmente contra ciertos *hongos*, y los anticuerpos IgE desempeñan un papel relevante en la defensa contra los *helmintos* a través de una reacción de citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos (ADCC). Los anticuerpos IgM e IgG poseen propiedades opsonizantes, lo que permite la fagocitosis de *bacterias encapsuladas* (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*).

- **Macrófagos activados por citocinas de patrón Th1:** sus mecanismos microbicidas son esenciales en la respuesta defensiva contra bacterias capaces de sobrevivir y multiplicarse en su interior (*microorganismos intracelulares facultativos*), y también actúan en la defensa contra protozoos intracelulares y algunos hongos. Generalmente esta respuesta inmune no basta para erradicar por completo la bacteria intracelular, estableciéndose por ello una interacción crónica macrófago-bacteria-linfocitos T cooperadores, que conduce a la activación de nuevos macrófagos reclutados y a la aparición de lesiones granulomatosas (v. reacción de tipo IV; cap. 4).
- **Citotoxicidad:** la actividad citotóxica mediada por células *natural killer* (NK) y por linfocitos T citotóxicos es el mecanismo de defensa adecuado contra los *virus*. Antes de que se introduzcan en las células, la defensa antivírica corre a cargo de anticuerpos. Asimismo, las células infectadas por virus sintetizan interferones α y β , que son citocinas con actividad antivírica y, además, protegen a otras células de la infección por estos agentes.

Se entiende por **inmunogenicidad** la capacidad de un agente infeccioso para inducir una repuesta inmune específica y duradera en el hospedador.

EVASIÓN DE LOS MECANISMOS DE DEFENSA

EVASIÓN DE LAS BARRERAS NATURALES CUTANEOMUCOSAS

A modo de ejemplo, son ilustrativas las siguientes estrategias: *a*) actividad de los flagelos de determinadas bacterias, que les confiere movilidad (p. ej., cepas enteroinvasivas de *Escherichia coli*); *b*) invasinas, que son proteínas que facilitan la endocitosis (p. ej., algunas cepas del género *Yersinia* o *Salmonella* acceden de esta forma al interior de la células de la mucosa intestinal), y *c*) enzimas, como la hialuronidasa producida por *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*, que destruye el ácido hialurónico de la matriz intercelular, o bien la lecitinasa (*Clostridium perfringens*), que degrada la lecitina de las membranas celulares.

EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE

Los principales mecanismos a través de los cuales los microorganismos evaden la respuesta inmune son:

- **Exclusión anatómica:** una forma de exclusión es el aislamiento del agente microbiano, por ejemplo, en el interior de envolturas quísticas, que es la estrategia del *Echinococcus granulosus*.
- **Evasión de la respuesta inmune inespecífica:** se lleva a cabo de varias formas: *a*) oponiéndose a la fagocitosis (p. ej., los gérmenes dotados de cápsula no son fagocitados a menos que el complemento o las inmunoglobulinas los opsonicen previamente);

b) una vez dentro del fagocito, escapando del fagosoma antes de que éste se fusione con el lisosoma, inhibiendo la fusión fagosoma-lisosoma o resistiendo a los sistemas microbicidas fagolisosómicos, y c) inhibiendo el sistema del complemento (p. ej., *Neisseria meningitidis* posee en su cápsula ácido siálico, que inhibe la activación de dicho sistema por la vía alternativa).

- **Evasión de la respuesta inmune específica:** por ejemplo, mediante variaciones de los antígenos microbianos o enmascaramiento de los mismos, con lo cual se bloquea el reconocimiento antigénico por parte de las células inmunocompetentes; o bien induciendo la generación de células supresoras de la respuesta inmune, sintetizando análogos de receptores de citocinas, etc.

ENFERMEDAD INFECCIOSA

MANIFESTACIONES GENERALES

Las manifestaciones de las enfermedades infecciosas son muy variadas y dependen de:

- Acción patógena del microorganismo y de las características del órgano que resulta afectado como consecuencia de la misma.
- Respuesta inmune del individuo: puede tener una trascendencia clínica variable.

Ya se han citado anteriormente algunos ejemplos de disfunción o lesión celular provocados por un agente patógeno; no es la finalidad del presente capítulo detenerse en este aspecto, ya que compete al ámbito de la Microbiología. Y en lo que se refiere a la respuesta inmune, actúa lesionando el tejido infectado sobre todo a través de la **inflamación**, proceso en el que se liberan desde los fagocitos radicales libres de oxígeno y enzimas lisosómicas. La persistencia del agente infeccioso en el interior de los fagocitos (paradigma: *Mycobacterium tuberculosis*) da lugar a una inflamación crónica y a la formación de granulomas. Además, la inflamación se acompaña de manifestaciones sistémicas (reacción de fase aguda), astenia, anorexia, adelgazamiento y fiebre, así como de una serie de alteraciones analíticas (v. cap. 2). La sepsis es un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de origen infeccioso en el que interviene fundamentalmente la liberación sistémica de endotoxina (v. cap. 4).

En las infecciones bacterianas se detecta leucocitosis neutrofílica con desviación izquierda; en las víricas se observa linfocitosis; en las producidas por parásitos (en particular los metazoos), eosinofilia; y en las originadas por microorganismos inductores de la formación de

granulomas se constata monocitosis. Los mecanismos de estas alteraciones se exponen en el capítulo 37.

En determinadas infecciones, los **mecanismos efectores de los linfocitos T** contribuyen decisivamente al desarrollo de la lesión tisular. Por ejemplo, en respuesta a la infección causada por virus de la hepatitis B, los linfocitos T citotóxicos producen la necrosis de los hepatocitos, que cuando es masiva da lugar a un fallo hepático fulminante.

El **exceso de respuesta inmune mediada por linfocitos B** puede dar lugar a lesiones por inmunocomplejos (p. ej., glomerulonefritis postestreptocócica o vasculitis asociada con infección por virus de la hepatitis).

INFECCIONES EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

Se dice que un individuo está inmunodeprimido cuando presenta un trastorno de la barreras naturales o de su respuesta inmune (v. «Inmunodeficiencia»; cap. 4). La principal consecuencia de este estado es la susceptibilidad aumentada a las infecciones y la mayor gravedad de las mismas, muchas de ellas producidas por microorganismos oportunistas. Aunque no siempre puede predecirse cuál es el agente causante de la enfermedad infecciosa en virtud del defecto subyacente del hospedador, en líneas generales es útil tener en cuenta los siguientes principios (para retener más fácilmente cuáles son los microorganismos implicados en los trastornos de la respuesta inmune, conviene volver a la fig. 5-2):

- **Pérdida de las barreras naturales cutaneomucosas:** algunas consecuencias más demostrativas son las siguientes: a) la rotura anatómica de la barrera cutánea (p. ej., quemaduras, implantación de un catéter intravenoso) facilita la entrada a la sangre de microorganismos comensales de la piel, como *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*; b) la pérdida del efecto de arrastre de microorganismos debido a trastornos de la función mucociliar (tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) predispone a la infección respiratoria, y c) la administración de antibióticos de amplio espectro altera la flora comensal y predispone a la infección por patógenos como *Clostridium difficile*.
- **Trastornos de los fagocitos neutrófilos:** se acompañan de un mayor riesgo de infecciones por bacterias de crecimiento extracelular y de infecciones sistémicas por hongos como *Candida* spp. y *Aspergillus* spp.
- **Deficiencias del sistema del complemento:** es frecuente la infección por bacterias extracelulares encapsuladas, ya que, como se ha indicado previamente, sólo pueden fagocitarse cuando se opsonizan, y esta función puede desempeñarla el fragmento C3b del sistema del complemento. Los déficit de factores

finales del complemento predisponen especialmente a la infección por *Neisseria* spp.

- **Defectos de la respuesta inmune mediada por linfocitos T:** la falta de colaboración entre linfocitos T cooperadores y los macrófagos produce infecciones por bacterias intracelulares facultativas (la principal es *Mycobacterium* spp.), protozoos (el más frecuente es *Toxoplasma* spp.) y hongos como *Cryptococcus neoformans* y *Pneumocystis jirovecii*. El defecto de la función de los linfocitos T citotóxicos condiciona un aumento de la incidencia de infecciones por virus.
- **Defectos de la respuesta inmune mediada por linfocitos B:** el consiguiente déficit de anticuerpos condiciona una mayor incidencia de infecciones debidas a bacterias de crecimiento extracelular, y especialmente las encapsuladas por la ausencia del efecto opsonizante de las inmunoglobulinas, como ocurre especialmente en el hipoesplenismo (v. cap. 37). El déficit selectivo de IgA se asocia de forma característica a la infección por *Giardia lamblia*.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Aunque las técnicas concretas para la identificación del microorganismo causante de la enfermedad infecciosa son un aspecto que incumbe a la microbiología, conviene conocer los métodos más utilizados para tal fin, que son los que se incluyen en la figura 5-3.

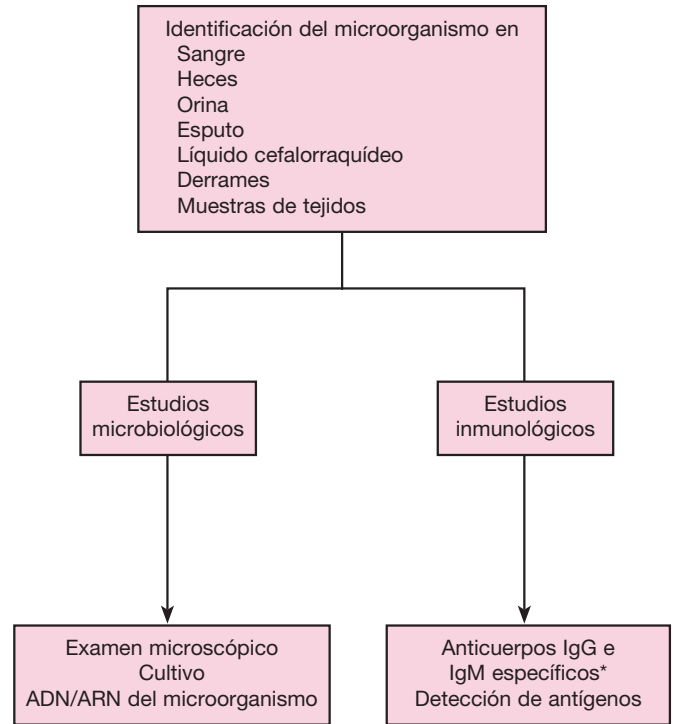


Figura 5-3 Principales pruebas para identificar el microorganismo causante de una enfermedad infecciosa.

*La elevación de los niveles de IgM indica infección reciente, mientras que el ascenso de IgG se observa en infecciones pasadas y en infecciones crónicas.

PUNTOS CLAVE

- Enfermedad infecciosa: signos y síntomas derivados de la acción lesiva del agente infeccioso (patógeno) y los mecanismos de defensa del hospedador (en particular la inflamación). Patógeno oportunista: microorganismo, a menudo comensal, que causa una enfermedad infecciosa sólo cuando los mecanismos de defensa del hospedador son deficientes.
- Para producirse una infección se requiere un reservorio del agente microbiano, una fuente de infección y un mecanismo directo o indirecto de transmisión al hospedador.
- Etapas en el desarrollo de una enfermedad infecciosa: a) exposición y contacto del hospedador con los microorganismos; b) proliferación e invasión local; c) evasión de la respuesta inmune del hospedador; e) daño celular directo, y f) diseminación sistémica.
- Microorganismos extracelulares: muchas bacterias, hongos (*Candida* spp. y *Aspergillus* spp.) y helmintos. Microorganismos intracelulares facultativos: *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella* spp., *Brucella* spp. Microorganismos intracelulares obligados: virus, rickettsias, clamidias, protozoos (*Toxoplasma* spp., *Leishmania* spp.).
- Bacteriemia, viremia y fungemia: términos que designan la presencia en la sangre de bacterias, virus y hongos, respectivamente.
- La actividad microbicida de los fagocitos, la activación del sistema del complemento y la secreción de anticuerpos son fundamentales en la defensa contra bacterias extracelulares.
- Los mecanismos microbicidas de los macrófagos activados por citocinas de patrón Th1 actúan contra bacterias intracelulares facultativas, protozoos intracelulares y algunos hongos. Cuando esta respuesta inmune no basta para erradicar la bacteria intracelular, se establece una interacción crónica macrófago-bacteria-linfocitos T cooperadores que propicia el desarrollo de granulomas (hipersensibilidad retardada).
- La actividad citotóxica mediada por células NK y linfocitos T citotóxicos es eficaz contra los virus.
- Los trastornos de los fagocitos neutrófilos cursan con mayor riesgo de infección por bacterias y hongos de crecimiento extracelular.
- Las deficiencias del sistema del complemento propician la infección por bacterias extracelulares encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*), ya que sólo pueden fagocitarse previa opsonización (intervención del fragmento C3b del complemento).
- Los trastornos de la respuesta inmune mediada por células T aumentan el riesgo de infección por bacterias intracelulares facultativas (la principal es *Mycobacterium* spp.), protozoos (*Toxoplasma* spp.) y algunos hongos (*Cryptococcus neoformans* y *Pneumocystis jirovecii*).
- Las deficiencias de la respuesta inmune mediada por células B y el consiguiente déficit de anticuerpos condicionan una mayor incidencia de infecciones por bacterias de crecimiento extracelular, especialmente las encapsuladas, por la ausencia de la acción opsonizante de las inmunoglobulinas IgG e IgM.

PATOLOGÍA INDUCIDA POR TÓXICOS

TOXICOCINÉTICA

Absorción
Distribución
Biotransformación
Excreción

EFFECTOS NOCIVOS DEL TÓXICO

Lesión de las estructuras celulares
Mutagénesis y carcinogénesis
Alteraciones de la función proteica
Trastornos de la comunicación intercelular
Teratogénesis

Se define como tóxica toda sustancia química que, administrada a una determinada dosis (propia de cada tóxico), produce efectos negativos para la salud. En esta definición se incluyen, además de los productos habitualmente conocidos como «sustancias peligrosas» o «venenos», sustancias de uso común pero nocivas a altas dosis (desde alimentos hasta el oxígeno), así como fármacos. Habitualmente todos estos tóxicos son de origen exógeno, por lo que también se les conoce con el nombre de **xenobióticos**.

Pueden clasificarse de la siguiente manera:

- Sustancias derivadas de plantas: micotoxinas, plantas neurotóxicas o cardiotóxicas, etc.
- Productos de origen animal: toxinas de insectos, arácnidos, reptiles o cualquier otro animal venenoso.
- Sustancias de origen mineral: metales pesados, compuestos halógenos, etc.
- Tóxicos de origen industrial: por ejemplo, pesticidas, contaminantes ambientales (v. cap. 8), disolven-

tes orgánicos derivados del petróleo, productos de uso doméstico.

- Sustancias presentes en los alimentos: entre ellas se incluyen aditivos o productos de degradación de los componentes naturales del alimento.
- Medicamentos y sustancias de abuso (alcohol y drogas ilegales).

Cualquier sustancia tóxica que accede al organismo pasa por una serie de etapas, englobadas bajo la denominación de **toxicocinética** (por analogía con farmacocinética), que determinan su concentración en los diferentes tejidos (fig. 6-1):

- Absorción
- Distribución del tóxico por los compartimentos corporales.
- Excreción: se excreta el tóxico inalterado o bien los productos resultantes de su metabolismo (biotransformación).

Dependiendo de cuál sea su mecanismo de acción, los efectos nocivos del tóxico pueden producirse en cualquiera de los tejidos que intervienen en su toxicocinética, o bien en aquellos en los que se fija. Hay que recordar que, en determinados casos, puede obviarse alguna etapa de la toxicocinética (p. ej., ciertas sustancias

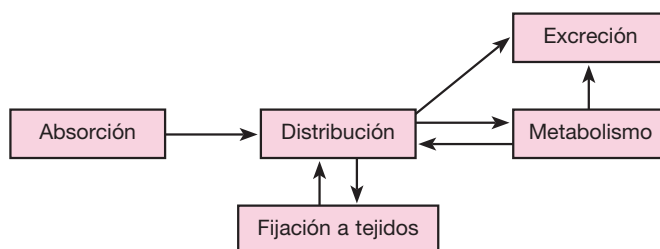


Figura 6-1 Ciclo del tóxico en el organismo.

hidrosolubles no necesitan metabolizarse para poder ser excretadas).

TOXICOCINÉTICA

ABSORCIÓN

La absorción de un tóxico puede producirse a través de diversas vías de entrada: enteral, parenteral, inhalatoria o cutánea. La vía de entrada tiene importancia en la **biodisponibilidad** del tóxico, o porcentaje del mismo que llega inalterado a la circulación general, que es del cien por cien cuando accede al organismo por la vía parenteral. Respecto a la vía enteral, debe ser destacado el posible efecto de «primer paso» hepático (metabolización del tóxico antes de alcanzar el torrente circulatorio y ejercer su acción en los tejidos) determinado por el desagüe de la vena porta en el hígado, lo que disminuye la biodisponibilidad de muchas sustancias y, con ello, su toxicidad.

DISTRIBUCIÓN

El proceso de distribución permite el acceso a los diferentes tejidos de la sustancia tóxica. El tóxico puede transportarse disuelto en la sangre, unido a proteínas séricas o, incluso, incorporado a células sanguíneas. Una mayor avidez de unión a proteínas o un incremento de la concentración de las mismas determinan menor cantidad de tóxico libre, pero mayor vida media del mismo.

Durante esta fase se produce la fijación del tóxico en los tejidos por los que tiene más apetencia, ya sea como consecuencia de una afinidad particular por tejidos específicos (p. ej., preferencia del flúor por el hueso) o por las características del propio tejido (p. ej., las sustancias liposolubles penetran mejor que las más hidrosolubles en el cerebro y los tejidos grasos).

BIOTRANSFORMACIÓN

El metabolismo de los tóxicos tiende a convertirlos en sustancias más hidrosolubles, es decir, más ionizadas, lo que las hace menos difusibles a través de las membranas celulares y, por tanto, más fácilmente excretables (fig. 6-2). Lo más trascendente es la **biotransformación hepática** mediante las reacciones de fase I y de fase II:

- **Fase I:** incluye reacciones de oxidación/reducción y de hidrólisis, mediante las cuales se introducen nuevos grupos químicos en la molécula, lo que permite el desarrollo de la fase metabólica siguiente. Los *citocromos P-450*, una superfamilia de enzimas ubicadas en el retículo endoplásmico liso del hepatocito, son los principales catalizadores de las reacciones de

fase I. Uno de los más conocidos es el citocromo P-450D6 (*CYP2D6*). La existencia de *polimorfismos genéticos* relacionados con estas proteínas puede explicar la susceptibilidad individual a determinadas sustancias; por ejemplo, el desarrollo de carcinógenesis por hidrocarburos aromáticos o de cirrosis hepática por alcohol.

- **Fase II:** mediante un proceso de conjugación, se añaden sustratos a la molécula de la sustancia tóxica (p. ej., glucuronato, grupos metilo), volviéndola más hidrosoluble.

Se denomina **inducción enzimática** el aumento de la concentración de enzimas metabolizadoras como consecuencia de la exposición crónica al tóxico o a otras sustancias que se metabolizan por el mismo sistema enzimático. Se acompaña de una disminución progresiva de los efectos de un tóxico en el individuo, o **tolerancia**.

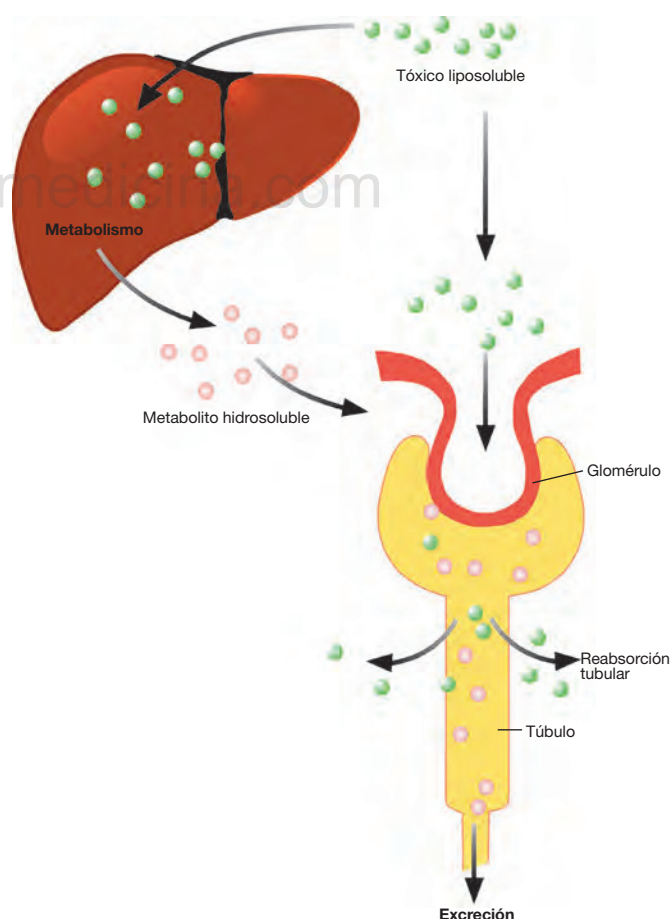


Figura 6-2

Biotransformación y excreción de tóxicos. La biotransformación de los tóxicos tiene lugar en el hígado y los hace hidrosolubles, para poder ser excretados mediante el filtrado glomerular. Los tóxicos excretados por el riñón en su forma liposoluble se reabsorben en el túbulo.

Un ejemplo significativo es la tolerancia al etanol por la inducción enzimática del citocromo hepático específico que lo metaboliza, el CYP2E1.

Los productos resultantes de la biotransformación suelen ser menos tóxicos que la sustancia original. Sin embargo, no siempre se logra este objetivo y, a veces, incluso se produce el efecto inverso, al sintetizarse un producto tóxico a partir de sustancias inocuas o poco tóxicas.

EXCRECIÓN

La principal vía excretora de los tóxicos es la **vía renal**, fundamentalmente mediante el filtrado glomerular; también puede producirse la secreción tubular de la sustancia tóxica. Una vez en la luz tubular, la posibilidad de que el tóxico se reabsorba es mayor cuanto más liposoluble sea, ya que ello le confiere mayor facilidad para atravesar la membrana de las células tubulares (fig. 6-2). Dado que muchas sustancias disponen de grupos moleculares cuya ionización cambia según el pH del medio, es lógico que una variación del pH urinario favorezca la eliminación de ciertos tóxicos. Por ejemplo, el ácido acetilsalicílico se elimina mejor en una orina alcalina, porque en estas condiciones aumenta su grado de ionización y disminuye su liposolubilidad y su reabsorción tubular.

Los tóxicos también pueden eliminarse por **vía biliar**, aunque existe la posibilidad de que vuelvan a ser absorbidos en el intestino (circulación enterohepática).

Ciertos tóxicos también se excretan por **otras vías**, como la respiratoria, el sudor, la saliva, la leche e incluso las lágrimas. Este hecho, que tiene escasa importancia cuantitativa, puede ser relevante por lo que respecta a la detección del tóxico (p. ej., determinación de la concentración de etanol en el aire espirado). Durante la lactancia hay que tener en cuenta que determinados tóxicos pueden alcanzar en la leche materna una concentración aún mayor que en el plasma.

EFFECTOS NOCIVOS DEL TÓXICO

Los mecanismos de acción de los tóxicos, y por tanto la expresión clínica de las intoxicaciones, son variados y complejos, pudiendo presentarse prácticamente cualquier síndrome, dependiendo de los tejidos afectados. Además, los efectos de una misma sustancia tóxica varían según:

- Cantidad administrada, concentración, ritmo de administración y vía de entrada del tóxico en el organismo.
- Características del individuo expuesto: intervienen la edad, el sexo, enfermedades concomitantes, estado de nutrición, gestación y variabilidad genética (polimorfismos).

- Factores ambientales: tanto la dieta como la presencia de otras sustancias, sean tóxicas o no, son susceptibles de modificar el efecto de los xenobióticos.

Se describen a continuación los efectos tóxicos más relevantes.

LESIÓN DE LAS ESTRUCTURAS CELULARES

Un mecanismo destacado de lesión celular es la formación de enlaces entre compuestos celulares y la sustancia tóxica, o la producción de radicales libres de oxígeno. Las células disponen de mecanismos de protección, de forma que el efecto tóxico se desarrolla cuando aquéllos son insuficientes. Así, por ejemplo, mientras que a dosis terapéutica el metabolito potencialmente citotóxico del paracetamol (*N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina) se combina con glutatión para formar otro metabolito inocuo, cuando se administra una dosis excesiva se produce un elevado consumo de glutatión que, al agotarse, provoca la acumulación del citado metabolito, que lesiona el hígado al unirse a proteínas hepáticas.

Algunos tóxicos causan necrosis tisular directa por contacto, como es el caso de los cáusticos, y otros ejercen el efecto lesivo provocando una respuesta inmune excesiva, bien sea frente a las mismas sustancias o frente a otras propias del individuo expuesto.

MUTAGÉNESIS Y CARCINOGENÉESIS

Las mutaciones del material genético de la célula pueden ser debidas a una alteración directa del ADN, o bien inducidas por mecanismos indirectos (alteración de los sistemas de reparación y replicación celular), y eventualmente pueden provocar cáncer (v. cap. 10).

ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN PROTEICA

El efecto de muchos tóxicos se explica por la alteración enzimática que determinan. Son ejemplos de este mecanismo la inhibición de la citocromooxidasa producida por el cianuro y la inactivación de enzimas que contienen grupos sulfhidrilo al unirse a ellos ciertos metales pesados, como el plomo o el mercurio.

Otra forma de alterar la función proteica lo ejemplariza la unión del monóxido de carbono a la hemoglobina, que impide su unión al oxígeno y causa hipoxia anémica (v. cap. 7).

TRASTORNOS DE LA COMUNICACIÓN INTERCELULAR

Dentro de este apartado se incluyen trastornos en la interacción ligando-receptor de la membrana celular (p. ej., receptores acoplados a canales proteicos o a la

proteína G), alteraciones de la excitabilidad celular, etc. Precisamente, síndromes comunes a muchos tóxicos se explican por sus efectos sobre determinados receptores neuronales:

- **Síndrome simpaticomimético:** se caracteriza por hipertensión arterial, midriasis, palpitaciones, etc., todo ello determinado por la estimulación del sistema nervioso simpático; actúan así la cocaína, las anfetaminas y fármacos simpaticomiméticos, entre otros.
- **Síndrome muscarínico:** es la expresión de la hiperactividad parasimpática periférica, con manifestaciones tales como bradicardia, hipotensión arterial, miosis, sialorrea y diarrea; es típico de la intoxicación por *Amanita muscaria*.
- **Síndrome colinérgico:** traduce un exceso de activación de los receptores para la acetilcolina. Esto tiene las siguientes consecuencias: *a)* alteración de la neurotransmisión colinérgica en el sistema nervioso central, que se manifiesta por convulsiones y alteración de la conciencia, entre otros datos; *b)* síndrome muscarínico, y *c)* síndrome nicotínico, a causa de un trastorno de la transmisión tanto en la unión neuromuscular (fasciculaciones y debilidad muscular) como en el sistema nervioso autónomo (taquicardia e hipertensión arterial). El ejemplo paradigmático del síndrome colinérgico es la toxicidad causada por los insecticidas organofosforados, dada su capacidad para inhibir irreversiblemente la acetilcolinesterasa.

- **Síndrome serotoninérgico:** obedece a un exceso de transmisión serotoninérgica en el sistema nervioso central; cursa con agitación, manifestaciones extrapiramidales (temblor, mioclonías, rigidez), disautonomía (midriasis, exceso de sudación, hipertensión arterial, dismotilidad intestinal), hiperreflexia muscular, clonus e hipertermia. Lo producen, por ejemplo, la intoxicación por fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina (antidepresivos) y el consumo de ciertas drogas ilegales, como los alucinógenos.

También obedecen a trastornos de la comunicación intercelular los síndromes de dependencia y abstinencia de tóxicos que actúan sobre el sistema nervioso central, como son ciertas drogas legales e ilegales y diversos fármacos.

TERATOGENESIS

Los tóxicos teratógenos pueden producir diferentes efectos: retardo del crecimiento intrauterino, muerte fetal o aborto y alteraciones funcionales y del desarrollo del feto. En primer lugar, se requiere que el agente tóxico sea capaz de atravesar la placenta, lo que depende de sus características químicas y del propio estado de la placenta. El otro punto destacable es la diferente susceptibilidad al daño según el período del desarrollo en el que se encuentre el embrión; así, por ejemplo, la administración a una gestante de talidomida durante el período fetal de formación de las extremidades determina defecto del desarrollo de dichas extremidades.

PUNTOS CLAVE

- Las etapas que siguen los tóxicos en un individuo (toxicocinética) son la absorción, su distribución por los compartimentos corporales y la excreción, ya sea inalterados o una vez metabolizados (biotransformación).
- La biotransformación de los tóxicos tiende a convertirlos en sustancias más hidrosolubles (más ionizadas), que son menos difusibles por las membranas celulares, y por tanto más fácilmente excretables. El principal órgano biotransformador es el hígado, mediante reacciones denominadas de fase I (intervención del sistema de citocromos P450, sobre todo el CYP2D6) y de fase II.
- Los polimorfismos genéticos relacionados con proteínas constituyentes del sistema de citocromos P450 pueden explicar la diferente susceptibilidad interindividual a un determinado tóxico.
- Inducción enzimática: aumento de la actividad de las enzimas metabolizadoras de una sustancia en caso de exposición crónica a la misma o a otras sustancias que se metabolizan por el mismo sistema enzimático.
- Tolerancia al tóxico: disminución de sus efectos como consecuencia de una inducción enzimática (p. ej., tolerancia al etanol asociada con inducción enzimática del citocromo hepático CYP2E1).
- La principal vía excretora de los tóxicos es la renal, fundamentalmente mediante filtrado glomerular. Una vez en la luz tubular, la posibilidad de que el tóxico se elimine es mayor cuanto más hidrosoluble sea. La variación del pH urinario también influye en la eliminación.
- Los tóxicos lesionan las estructuras celulares directamente o a través de una reacción inmune patológica (hipersensibilidad, autoinmunidad).
- El síndrome simpaticomimético inducido por tóxicos (cocaína) es el resultado de la estimulación del sistema nervioso simpático. El síndrome muscarínico (intoxicación por *Amanita muscaria*) expresa una hiperactividad parasimpática periférica. El síndrome colinérgico (intoxicación por insecticidas organofosforados) traduce un exceso de activación de los receptores para acetilcolina localizados en el sistema nervioso central, en la unión neuromuscular y en el sistema nervioso autónomo. El síndrome serotoninérgico (fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina y otras sustancias) obedece a un exceso de transmisión serotoninérgica en el sistema nervioso central.

www.siempre-medical.com

PATOLOGÍA INDUCIDA POR HIPOXIA

TIPOS DE HIPOXIA

Hipoxia hipoxémica
Hipoxia anémica
Hipoxia isquémica
Hipoxia disóxica (histotóxica)

MECANISMOS DE COMPENSACIÓN DE LA HIPOXIA

CONSECUENCIAS DE LA HIPOXIA

Hipoxia aguda
Hipoxia crónica
Cianosis

El hecho definitorio de la hipoxia es una oxigenación inadecuada de los tejidos para atender a sus necesidades metabólicas, ya sea por falta de aporte de oxígeno, que es con mucho la causa más frecuente de hipoxia, o por incapacidad de las células para utilizarlo.

Los factores fundamentales que condicionan el aporte de oxígeno a los tejidos son (fig. 7-1) la **perfusión tisular**, cuyos determinantes son la presión de perfusión tisular global (dependiente del gasto cardíaco y la resistencia periférica total) y la resistencia vascular local al flujo sanguíneo, y el **contenido de oxígeno de la sangre arterial (CaO_2)**, aproximadamente 20 ml/dl. La CaO_2 es la suma de: a) oxígeno disuelto, determinante directo de la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial (PaO_2), y b) oxígeno combinado con la hemoglobina (Hb) para formar oxihemoglobina mediante la unión reversible del oxígeno con Fe^{2+} contenido en la molécula de hem, lo cual depende de la concentración del pigmento, de la capacidad de la Hb para transportar oxígeno y de la saturación de la Hb por el oxígeno en la sangre arterial (SaO_2). La SaO_2 y la PaO_2 están estrecha-

mente relacionadas, como se representa gráficamente por la denominada *curva de disociación de la oxihemoglobina* (fig. 7-2).

TIPOS DE HIPOXIA (fig. 7-1)

HIPOXIA HIPOXÉMICA

Se denomina así porque el dato definitorio y exclusivo de ella es un descenso de la PaO_2 (hipoxemia) debido a:

- **Insuficiencia respiratoria** (v. cap. 21): es el origen más frecuente de hipoxia hipoxémica.

Hipoxia hipoxémica

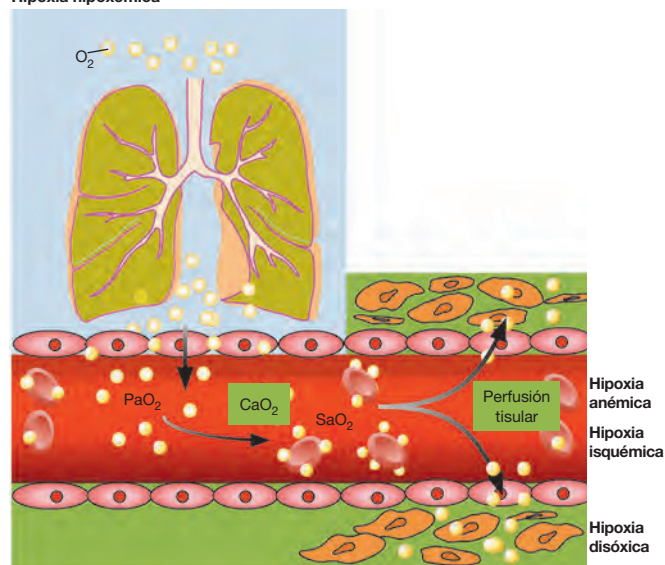


Figura 7-1

Factores determinantes del aporte de oxígeno a los tejidos y tipos de hipoxia. CaO_2 : contenido total de oxígeno de la sangre arterial; PaO_2 : presión parcial de oxígeno en la sangre arterial; SaO_2 : saturación de la hemoglobina por el oxígeno en la sangre arterial.

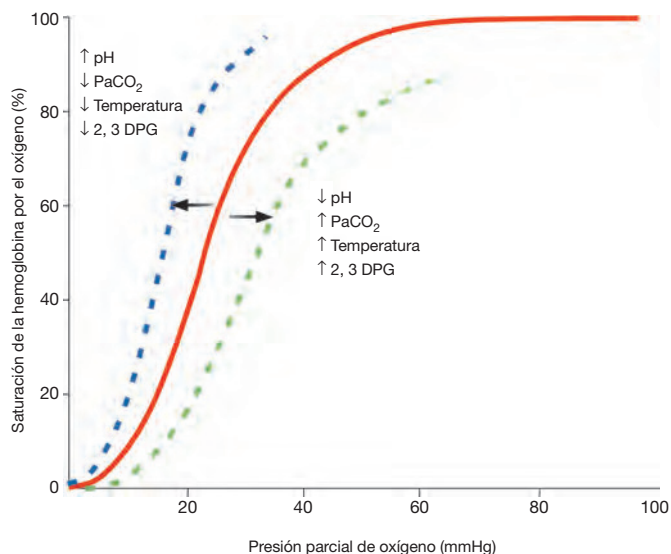


Figura 7-2

Curva de disociación de la oxihemoglobina y factores fisiológicos que influyen en la afinidad del oxígeno por la hemoglobina. Al ser más alta la presión parcial de oxígeno en la sangre que en los tejidos, pasa a éstos el oxígeno disuelto en la sangre capilar, disminuyendo la PaO_2 . El descenso de la PaO_2 propicia, a su vez, la liberación al plasma, y luego a los tejidos, del oxígeno combinado con la Hb, produciéndose una desaturación de ésta (hemoglobina reducida o desaturada). El descenso del pH, así como la elevación de la presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial (efecto Bohr), de la temperatura corporal o de la concentración intraeritrocitaria de 2, 3 difosfoglicerato (2, 3 DPG) (metabolito no difusible producido en vía glucolítica del hematíe) desplazan hacia la derecha la curva de disociación de la oxihemoglobina, lo que disminuye la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y facilita la liberación de éste a los tejidos. Por el contrario, el aumento del pH y los descensos de la presión parcial de dióxido de carbono, de la temperatura y de la concentración intraeritrocitaria de 2, 3 DPG desvían la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la izquierda, aumentando la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y disminuyendo su liberación tisular.

- **Shunt anatómico derecha-izquierda:** es propio de cardiopatías congénitas en las cuales la sangre venosa de las cavidades cardíacas derechas se mezcla con la sangre arterial de las izquierdas sin atravesar el lecho capilar pulmonar.
- **Exposición a atmósfera pobre en oxígeno:** a grandes altitudes, la presión parcial de oxígeno en el aire inspirado se reduce significativamente, y ello trae consigo una disminución de la presión parcial de oxígeno en los alvéolos y en la sangre arterial.

En todos los casos disminuye la cantidad de oxígeno que accede a la sangre arterial, descendiendo la PaO_2 y, por consiguiente, la SaO_2 ; al reducirse ambos parámetros, también lo hace el CaO_2 .

HIPOXIA ANÉMICA

En este tipo de hipoxia existe una alteración cuantitativa o cualitativa de la Hb a la cual debe unirse el oxígeno. Sus principales mecanismos son:

- **Descenso de la concentración de Hb:** es el dato definitorio de cualquier tipo de *anemia*. Determina un descenso del CaO_2 , pero la PaO_2 y la SaO_2 se mantienen normales, porque sus valores son independientes de la concentración de Hb.
- **Menor capacidad de transporte de oxígeno por la Hb:** es un mecanismo de hipoxia que actúa en: a) exposición aguda (accidental) o crónica (tabaquismo) al *monóxido de carbono*, cuya afinidad por la Hb es 240 veces superior a la del oxígeno, desplazándolo en su unión con el pigmento, y b) *metahemoglobinemia*, situación en la cual se produce, por efecto de agentes oxidantes (p. ej., anilinas, nitritos), la oxidación del hierro contenido en la molécula de la Hb, pasando de su forma ferrosa a férrica (Fe^{3+}), perdiéndose con este cambio la capacidad de la Hb para transportar oxígeno y generándose metahemoglobina. En ambas circunstancias la SaO_2 está reducida, y se detecta una elevación de la concentración plasmática de carboxihemoglobina o metahemoglobina.
- **Hb con alta afinidad por el oxígeno:** algunas *hemoglobinopatías* congénitas se caracterizan por la presencia de variedades de Hb con una curva de disociación de la oxihemoglobina desviada hacia la izquierda; de esta forma, aunque el oxígeno se une con mayor facilidad a la Hb, también se libera menos en los tejidos. Este mecanismo interviene, asimismo, en la exposición al *monóxido de carbono* y en la *metahemoglobinemia*, de tal forma que el oxígeno que llega a unirse a la Hb se libera con dificultad en los tejidos.

HIPOXIA ISQUÉMICA

La perfusión de los tejidos es inadecuada para hacer frente a sus necesidades metabólicas (isquemia), lo que conlleva no sólo un defecto del aporte tisular de oxígeno, sino también de sustratos necesarios para el metabolismo. Su origen es una **insuficiencia circulatoria**, ya sea global u organoespecífica (v. cap. 25). Evidentemente será normal el CaO_2 , ya que también lo son todos los parámetros que lo determinan.

HIPOXIA DISÓXICA (HISTOTÓXICA)

En esta situación el oxígeno llega normalmente a la célula, pero ésta no es capaz de utilizarlo de una manera adecuada. La causa más característica es la intoxicación por *cianuro*, debido a que los radicales $-\text{CN}$ inhiben la citocromooxidasa que interviene en la fosforilación oxidati-

va mitocondrial. También existe hipoxia histotóxica en la exposición aguda al *monóxido de carbono* (inhibición de citocromooxidasa) y en el *shock séptico*. En la hipoxia disóxica los parámetros de oxigenación de la sangre arterial son normales, y en la sangre venosa la presión parcial de oxígeno se eleva, al no haber sido utilizado en la célula.

MECANISMOS DE COMPENSACIÓN DE LA HIPOXIA

Los potenciales mecanismos compensadores son los siguientes:

- **Aumento de la ventilación pulmonar:** es consecuencia, fundamentalmente, del estímulo del centro respiratorio por impulsos que surgen desde quimiorreceptores localizados en el cayado aórtico y en la bifurcación carotídea en respuesta a un descenso de la PaO_2 y, en menor medida, a una disminución del CaO_2 .

El aumento de la ventilación pulmonar tiende a elevar la presión parcial de oxígeno en el aire alveolar, y con ello la PaO_2 ; pero como al mismo tiempo se elimina dióxido de carbono contenido en la sangre, puede producirse un descenso de su presión parcial (hipocapnia) que agrave la hipoxia del sistema nervioso central al inducir una vasoconstricción localizada a ese nivel.

- **Aumento del gasto cardíaco:** se debe a un aumento tanto del volumen sistólico, por incremento de la contractilidad miocárdica, como de la frecuencia cardíaca, todo ello como consecuencia de la activación del sistema nervioso simpático por estímulo de la hipoxia sobre el centro vasomotor. También contribuye a aumentar el gasto cardíaco el incremento del retorno venoso producido al disminuir la resistencia periférica total por acción de los metabolitos ácidos (adenosina y otros) generados en la hipoxia. El aumento del gasto cardíaco tiende a asegurar el flujo sanguíneo en los tejidos corporales.
- **Redistribución del flujo sanguíneo:** la activación simpática produce vasoconstricción, de la que están exentos los vasos coronarios y los encefálicos, ya que carecen de receptores α -adrenérgicos; esto determina una redistribución del flujo sanguíneo que permite conservar preferentemente la irrigación del corazón y el encéfalo en detrimento de la de otras vísceras, la piel y el músculo.
- **Policitemia:** consiste en un aumento del número de hematíes circulantes, fruto del estímulo ejercido por eritropoyetina sobre las células progenitoras de la eritropoyesis. La eritropoyetina se sintetiza fundamentalmente en células peritubulares del riñón, que actúan como sensores de oxígeno, de forma que en condiciones de hipoxia se activa en ellas un factor de transcripción inducible por hipoxia, denominado HIF-1, que actúa, entre otros, sobre el gen de la eritropoyetina pro-

moviendo la síntesis de ésta. Dicho factor de transcripción también podría estar implicado en otros aspectos de la respuesta ante la hipoxia, como el incremento de la ventilación pulmonar o la secreción de catecolaminas. Al aumentar el número de hematíes, también lo hace la concentración de Hb, con lo cual se optimiza la capacidad del transporte sanguíneo de oxígeno; sin embargo, si la policitemia es intensa también determina hiperviscosidad sanguínea que opone resistencia al flujo sanguíneo y, por tanto, agrava la hipoxia.

- **Aumento de la liberación tisular de oxígeno:** en la hipoxia aumenta la concentración intraeritrocitaria de 2, 3 difosfoglicerato, una sustancia que desplaza la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la derecha, propiciando la liberación tisular de oxígeno (fig. 7-2). A esta mayor liberación de oxígeno en los tejidos puede contribuir la acidosis metabólica (por predominio de la glucólisis anaerobia debido a la carencia de oxígeno) o respiratoria (por retención de dióxido de carbono, en el contexto de una eventual insuficiencia respiratoria), ya que el descenso del pH sanguíneo es otro factor que disminuye la afinidad de la Hb por el oxígeno.

Los citados mecanismos de compensación pueden variar dependiendo del tipo de hipoxia:

- En la hipoxia hipoxémica por insuficiencia respiratoria no es posible aumentar la ventilación pulmonar cuando su causa es una hipoventilación alveolar global; y cuando la causa es un trastorno de la relación entre la ventilación alveolar y la perfusión, aunque sí puede incrementarse la ventilación esto no basta para corregir la hipoxemia (v. cap. 21).
- En la hipoxia anémica sólo puede desarrollarse policitemia cuando su causa es un trastorno de la capacidad de la Hb para transportar oxígeno o para liberarlo a los tejidos.
- En la hipoxia disóxica no interviene ningún mecanismo de compensación, ya que la rapidez de su instauración no lo permite.

CONSECUENCIAS DE LA HIPOXIA

Conviene diferenciar las consecuencias de la hipoxia aguda y crónica. Asimismo, hay que considerar un dato que puede aparecer en cualquiera de estas dos situaciones de hipoxia: cianosis.

HIPOXIA AGUDA

Las consecuencias sobre la función y la estructura de la célula alcanzan la mayor relevancia en la hipoxia isquémica; por eso es la que se toma como modelo (fig. 7-3).

En cualquier tipo de hipoxia, el mero descenso del oxígeno en la célula altera la fosforilación oxidativa y la obtención de energía por esta vía; las células disponen aún de la glucólisis anaerobia como fuente energética (el HFI-1 contribuye a activar esa vía metabólica), pero su rendimiento energético es escaso (se generan 2 moléculas de ATP). Y en la hipoxia isquémica, además del oxígeno, también disminuye el aporte de glucosa a los tejidos, de manera que, para poder mantener al menos la glucólisis anaerobia deben utilizarse las reservas de glucógeno, lo que agrava la depleción energética; asimismo, en la isquemia se acumulan metabolitos ácidos (lactato) derivados de la glucólisis anaerobia y no aclarados de los tejidos debido a la propia isquemia.

El defecto energético repercute sobre las bombas iónicas de membrana (Na^+/K^+ ATPasa, Ca^{2+} ATPasa), con el consiguiente aumento de sodio y calcio en el citosol, y la acidosis intracelular activa enzimas lisosómicas; ambos cambios contribuyen al desarrollo de **lesión** y, eventualmente, **muerte celular**. A su vez, la fagocitosis de los restos tisulares necróticos promueve inflamación y liberación de radicales libres de oxígeno, aumentando el daño celular; y los fenómenos vasculares propios de la inflamación (disfunción endotelial) intensifican la isquemia. Se crean así círculos

viciosos que agravan las consecuencias de la hipoxia (fig. 7.3)

Un hecho paradójico de la hipoxia isquémica es la posibilidad de que, al restablecerse el flujo sanguíneo, se desarrolle un **síndrome de reperfusión**, denominación utilizada para referirse al daño que sufren las células por el estrés oxidativo (oxidación de lípidos y proteínas, lesión de ADN, desarrollo de inflamación) que se produce al liberarse de forma masiva radicales libres de oxígeno cuando se recupera la perfusión tisular normal. La mayor producción de radicales libres se relaciona con un aumento de xantinoxidasa (se sintetiza al actuar sobre la xantinodeshidrogenasa una proteasa activada por el calcio acumulado en la célula durante el período de isquemia) y NADPH oxidasa, enzimas que intervienen en reacciones de oxidación-reducción celular con participación del oxígeno (v. cap. 1).

Manifestaciones

El tejido más vulnerable a la hipoxia es el nervioso, sobre todo la corteza de los hemisferios cerebrales, el cerebelo y el hipocampo, por lo que las primeras manifestaciones de la hipoxia son un *estado confusional agudo* con *incoordinación motora*. Cuando la hipoxia aguda

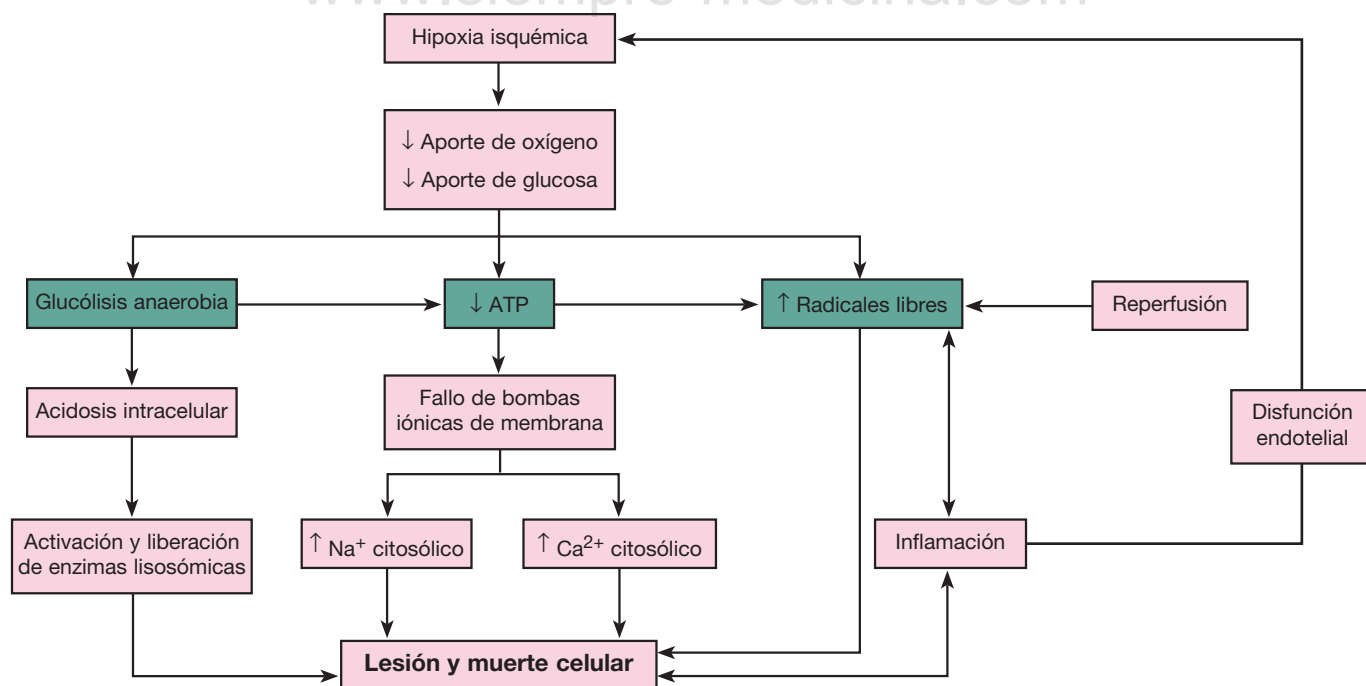


Figura 7-3 Mecanismos del daño celular en la hipoxia isquémica. Por la vía de la glucólisis anaerobia se lesiona la célula al disminuir la producción de ATP y acumularse metabolitos ácidos (lactato) promotores de la activación y liberación de enzimas lisosómicas, que digieren las estructuras celulares. El descenso de ATP disponible ocasiona un fallo de las bombas iónicas de membrana (Na^+/K^+ ATPasa, Ca^{2+} ATPasa), y el consecuente aumento de sodio y de calcio intracelular lesiona la célula (v. cap. 1). Finalmente, la menor síntesis de ATP y la propia isquemia propician la síntesis de radicales libres, que producen lesión celular e inducen inflamación (v. cap. 1), creándose así un círculo vicioso. A su vez, la inflamación agrava la hipoxia isquémica. La producción de radicales libres puede ser aún mayor al reperfundir el tejido.

es global y muy intensa (paradigma: estado de shock; v. cap. 25), se producen lesiones irreversibles y muerte celular de distribución sistémica, lo que se conoce como **síndrome de disfunción multiorgánica** (MODS); las estructuras principalmente dañadas son las siguientes:

- Pulmón: la forma más grave es el edema pulmonar debido al aumento de la permeabilidad de los capilares (*síndrome de distrés respiratorio agudo*; v. cap. 23).
- Riñón: se origina una *necrosis tubular aguda*, sustrato de una insuficiencia renal intrínseca (v. cap. 33).
- Hígado: la *necrosis hepatocitaria* puede dar lugar a una insuficiencia hepática; se lesionan preferentemente los hepatocitos cercanos a la vena centrolobulillar, ya que son los que en condiciones normales reciben menor aporte de oxígeno.
- Sistema nervioso: se instaura un *coma* metabólico o estructural.
- Tubo digestivo: la isquemia determina una inflamación y necrosis de las células de la mucosa del intestino, lo que propicia el paso a la sangre de bacterias contenidas en la luz intestinal (*traslocación bacteriana*), con el consiguiente riesgo de infección sistémica.
- Vasos: la isquemia y las citocinas proinflamatorias inducen disfunción y lesión del endotelio vascular, lo que altera el potencial anticoagulante que posee esta estructura y propicia el contacto con la sangre del factor tisular subendotelial. Todo ello facilita el desarrollo de trombosis en la microcirculación (*coagulación intravascular diseminada*; v. cap. 38).

HIPOXIA CRÓNICA

En esta circunstancia predominan las manifestaciones clínicas derivadas de los mecanismos de compensación de la hipoxia, como *taquicardia*, *disnea* por aumento de la frecuencia respiratoria y *policitemia*.

CIANOSIS

Se entiende por cianosis la coloración azulada que adquiere la piel (especialmente la de las partes acras, como la nariz, las orejas y los dedos) y las mucosas (labios y lengua) cuando la concentración de Hb reducida en sus capilares es superior a 5 g/dl. En la anemia intensa es prácticamente imposible alcanzar dicho valor, por lo que en esa circunstancia, aunque exista hipoxia, no se observará cianosis. Por el contrario, en la policitemia, cualquiera que sea su causa, se llega fácilmente a la citada concentración de Hb reducida (p. ej., con una Hb de 25 g/dl bastará que se desature algo más de una quinta parte de la Hb), y por ello la presencia de cianosis no indica necesariamente hipoxia.

Se distinguen dos tipos de cianosis: la central y la periférica:

- **Cianosis central:** obedece a una reducción de la SaO_2 , ya sea por una disminución de la PaO_2 (hipoxia hipoxémica) o por un defecto de captación de oxígeno por la Hb, como ocurre en la intoxicación por monóxido de carbono y en la metahemoglobinemia. Hay que señalar que el propio incremento de metahemoglobina confiere a la piel un tinte azulado (seudocianosis).
- **Cianosis periférica:** son normales todos los parámetros de oxigenación de la sangre arterial, pero existe mayor extracción tisular de oxígeno y, por tanto, mayor desaturación de oxígeno de la Hb en los capilares; la cianosis periférica aparece en las situaciones de hipoxia isquémica.

La cianosis central suele ser generalizada, mientras que la periférica se observa preferentemente en las zonas acras, que además están más frías debido a su deficiente irrigación.

PUNTOS CLAVE

- La hipoxia es la oxigenación inadecuada de los tejidos para atender a sus necesidades metabólicas como consecuencia de un menor aporte de oxígeno o una incapacidad de la célula para utilizarlo.
- El aporte de oxígeno a los tejidos depende de la perfusión tisular y del oxígeno que contiene la sangre arterial, que es la suma del oxígeno disuelto en el plasma (determina la PaO_2) y del oxígeno combinado con la Hb (depende de la concentración del pigmento, de la capacidad de transporte de la Hb y de la SaO_2). La relación entre la SaO_2 y la PaO_2 se expresa por la curva de disociación de la oxihemoglobina.
- El descenso del pH y la elevación de la PaCO_2 , la temperatura y la concentración intraeritrocitaria de 2, 3 DPG desplazan hacia la derecha la curva de disociación de la oxihemoglobina, disminuyendo su afinidad por el oxígeno y facilitando la liberación tisular del gas. El efecto contrario se produce cuando aumenta el pH o cuando descienden la presión parcial de dióxido de carbono, la temperatura y la concentración intraeritrocitaria de 2, 3 DPG.
- La hipoxia hipoxémica se define por un descenso de la PaO_2 (hipoxemia) y, por tanto, de la SaO_2 ; su causa más frecuente es la insuficiencia respiratoria.
- La hipoxia anémica es consecuencia de un descenso de la concentración de Hb (anemia), un defecto de su capacidad de transporte de oxígeno (exposición al monóxido de carbono, metahemoglobinemias) o de una mayor afinidad de la Hb por el oxígeno (ciertas hemoglobinopatías).
- La hipoxia isquémica es un defecto de perfusión tisular con respecto a las necesidades metabólicas (isquemia). Su causa es la insuficiencia circulatoria.
- En la hipoxia disóxica (histotóxica) la célula no utiliza el oxígeno que se le aporta; se produce en la intoxicación por cianuros, la exposición al monóxido de carbono y en el shock séptico.
- Los potenciales mecanismos compensadores de una hipoxia son: aumento de la ventilación pulmonar, que tiende a mantener una PaO_2 normal; elevación del gasto cardíaco, que tiende a asegurar el flujo sanguíneo tisular; redistribución del flujo sanguíneo, priorizando la irrigación del corazón y el encéfalo; policitemia, que optimiza dentro de unos límites la capacidad de transporte sanguíneo de oxígeno; y mayor liberación tisular de oxígeno. Interviene en la policitemia, y probablemente en la hiperventilación y secreción de catecolaminas, el factor de transcripción inducible por hipoxia HIF-1.
- La manifestación más grave de la hipoxia es el síndrome de disfunción multiorgánica.
- Cianosis: coloración azulada de la piel y las mucosas por incremento de la concentración de Hb reducida (superior a 5 g/dl) en la sangre de los capilares. La cianosis central surge al reducirse la SaO_2 (hipoxia hipoxémica, fundamentalmente); la cianosis periférica se produce como consecuencia de una mayor extracción tisular de oxígeno (hipoxia isquémica).

PATOLOGÍA RELACIONADA CON EL ENTORNO AMBIENTAL

TRASTORNOS POR EL CALOR Y EL FRÍO AMBIENTALES

Aclimatación al calor ambiental
Trastornos ocasionados por el calor ambiental
Trastornos ocasionados por el frío ambiental

TRASTORNOS OCASIONADOS POR LA ALTITUD

Trastornos agudos
Trastornos crónicos

TRASTORNOS DISBÁRICOS

Barotraumatismos
Intoxicación por nitrógeno
Intoxicación por oxígeno
Enfermedad por descompresión
Hipertensión intratorácica

TRASTORNOS POR RADIACIÓN

Trastornos por radiaciones ionizantes
Trastornos por radiaciones no ionizantes

TRASTORNOS POR LA ELECTRICIDAD

TRASTORNOS POR LA CONTAMINACIÓN AMBIENTAL

Contaminación atmosférica
Contaminación acústica
Cambio climático

OTROS TRASTORNOS

Patología relacionada con los edificios
Trastornos relacionados con los viajes

TRASTORNOS POR EL CALOR Y EL FRÍO AMBIENTALES

El hombre es un ser homeotermo, dado que dispone de mecanismos de **termorregulación** que tienden a mantener su temperatura corporal en un margen estrecho, alrededor de 37 °C. Más concretamente, lo prioritario es mantener constante la temperatura corporal interna (el «núcleo», formado por las vísceras de las tres cavidades), aunque sea a expensas de variar la temperatura corporal externa (la «corteza», constituida por la piel y los músculos). La temperatura corporal interna se determina en la boca o el recto, y la externa en la axila o la ingle; ambas tienen un ritmo circadiano, de tal forma que existe un incremento de la temperatura de, aproximadamente, 0,6 °C entre la que se mide a primeras horas del día y la que se obtiene por la tarde.

En el mantenimiento de la temperatura corporal es primordial la intervención del **centro termorregulador**, situado en el hipotálamo anterior. Los cambios de la temperatura de la sangre actúan sobre receptores cutáneos e hipotalámicos, y desde ellos surgen impulsos que se transmiten al centro termorregulador, el cual, actuando como un termostato, activa según las conveniencias los mecanismos de producción (termogénesis) o de disipación (termólisis) del calor corporal (fig. 8-1).

ACLIMATACIÓN AL CALOR AMBIENTAL

El proceso de aclimatación al calor permite la adaptación paulatina del individuo, en 1-2 semanas, a ambientes cálidos sin que se presenten consecuencias adversas. En la aclimatación interviene una respuesta neuroendocrina sistémica, consistente en la activación de los sistemas nervioso simpático y renina-angiotensina-aldosterona, y secreción no osmótica de hormona antidiurética (ADH o vasopresina), como consecuencia del descenso de la repleción arterial (v. fig. 52-3) que supone el desplazamiento de la sangre desde el núcleo

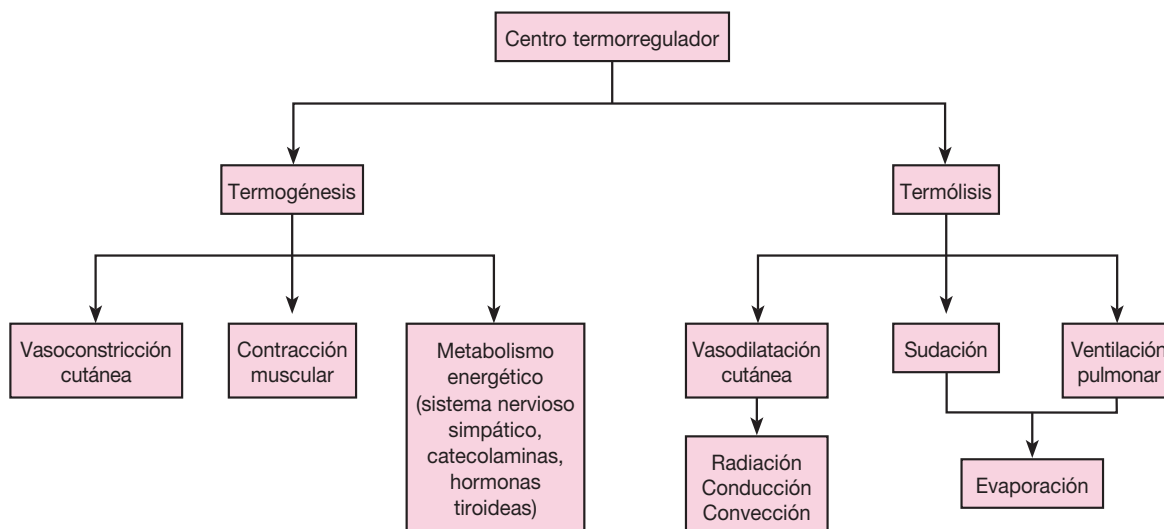


Figura 8-1

Mecanismos de termogénesis y de termólisis. Las principales formas de generar calor endógeno (termogénesis) son la vasoconstricción cutánea (es debida a influencias adrenérgicas, y reduce el flujo sanguíneo que llega a la corteza corporal, conservándose constante la temperatura del núcleo), la contracción muscular (se acepta la existencia de un centro hipotalámico desde el cual surgen impulsos a las neuronas motoras de la médula espinal cuando desciende la temperatura corporal) y la activación del metabolismo energético por efecto del sistema nervioso simpático, catecolaminas y hormonas tiroideas. El exceso de calor corporal se elimina (termólisis) por vasodilatación cutánea, sudación e incremento de la ventilación pulmonar. La vasodilatación incrementa el flujo de sangre en la corteza, lo que equivale a transportar hacia la misma el calor acumulado en el núcleo, y desde la piel puede disiparse por radiación (pérdida de calor mediante ondas electromagnéticas), conducción (transferencia del calor a un medio físico más frío en contacto con la piel, particularmente alta en un medio acuoso) y convección (transferencia de calor hacia otro medio mediante corrientes de convección relacionadas con factores tales como la temperatura del aire y la velocidad del viento). La sudación y la ventilación pulmonar actúan como mecanismos de disipación de calor a través de la evaporación del agua, que está en relación inversa con el grado de humedad ambiental (se vaporiza menos cantidad de agua cuando la humedad del aire ambiente es alta), y constituye el principal mecanismo de termólisis cuando la temperatura del ambiente se aproxima a la corporal.

hacia la corteza; los principales efectos de estos mecanismos reguladores son:

- **Aumento del gasto cardíaco y del volumen intravascular:** el volumen, además, se redistribuye en favor del corazón y del encéfalo y en detrimento del territorio esplácnico. Estos cambios tienden a mantener constante la perfusión de los órganos vitales, a la vez que aumenta la perfusión de la piel con objeto de eliminar el exceso de calor.
- **Mayor capacidad de secreción de sudor:** asimismo, la concentración de sodio en el sudor es escasa, con lo que se evita una pérdida salina excesiva.

Para que se desarrollen completamente los citados mecanismos compensadores es preciso que el individuo esté expuesto a altas temperaturas durante 1-2 semanas. Asimismo, durante la aclimatación, la célula sintetiza las llamadas **proteínas de shock térmico**, pertenecientes a la familia de las chaperonas (*v. cap.-e*), que actúan «reparando» eventuales daños en las estructuras celulares expuestas al calor, en particular la desnaturalización de las proteínas.

TRASTORNOS OCASIONADOS POR EL CALOR AMBIENTAL

Los principales problemas que ocasiona la exposición al calor ambiental son, por orden creciente de gravedad, los calambres por el calor, el agotamiento por el calor y el golpe de calor (fig. 8-2).

Calambres por el calor

Se trata de contracciones musculares involuntarias, mantenidas y dolorosas que se presentan en personas que, aunque estén aclimatadas al calor, realizan en ambientes calurosos una actividad física intensa que incrementa notablemente el calor endógeno (p. ej., deportistas, fogoneeros). Se acepta que los calambres tienen su origen en una depleción extracelular de sodio causada por la reposición del agua pero no del sodio perdido por el sudor.

Agotamiento por el calor

Se presenta durante las olas de calor, especialmente cuando no hay viento, lo que reduce la convección, y

Golpe de calor

cuando la humedad del aire es alta, ya que en esas condiciones desciende la evaporación. Incide con más frecuencia en sujetos no aclimatados al calor y en ancianos. A diferencia del golpe de calor, al cual puede preceder, en el agotamiento por el calor la termorregulación, aunque se sitúa en un nivel alto, está conservada y, por ello, la temperatura corporal interna es normal o tan sólo sufre un discreto incremento.

Las manifestaciones principales del agotamiento por el calor derivan de la depleción hidrosalina que produce la sudación profusa que actúa como mecanismo de termólisis (deshidratación isotónica; cap. 52); destacan sed intensa, cansancio, hipotensión ortostática y síncope.

Se caracteriza por un aumento extremo e incontrolado de la temperatura corporal interna, a lo que se asocia un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (v. cap. 4). El **golpe de calor clásico** aparece en las mismas condiciones que el agotamiento por el calor, del cual suele estar precedido. Otra modalidad es el llamado **golpe de calor activo**, o por ejercicio, que lo presentan individuos jóvenes, no aclimatados, cuando realizan una actividad física intensa en ambientes calurosos y húmedos. Se ha sugerido la existencia de posibles condicionantes genéticos que propiciarían la

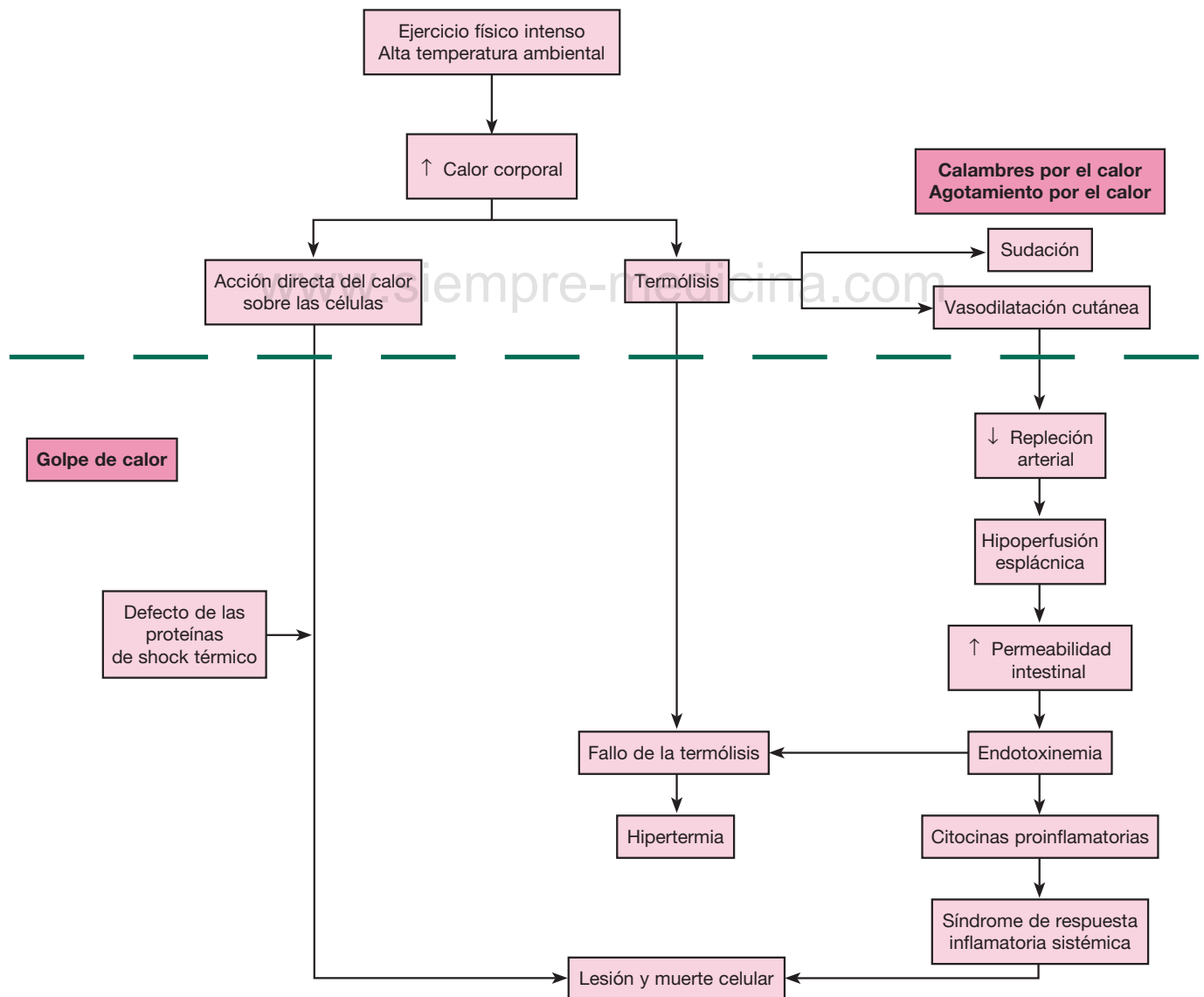


Figura 8-2 Principales mecanismos de los trastornos debidos a una elevación de la temperatura ambiental.

aparición del golpe de calor en unos individuos pero no en otros expuestos a las mismas condiciones climáticas (p. ej., polimorfismos de los genes codificantes de citocinas proinflamatorias o de proteínas de shock térmico).

Los mecanismos que intervienen en el golpe de calor, y sus manifestaciones correspondientes, se resumen así (fig. 8-2):

- **Ineficacia de la termólisis:** a pesar de activarse, la termólisis es insuficiente para eliminar el exceso de calor ambiental que absorbe el organismo, y ello propicia una elevación incontrolada de la temperatura corporal interna ($>40\text{ }^{\circ}\text{C}$). Al ascenso de la temperatura corporal ocasionado por un fallo de la termorregulación se le denomina *hipertermia*, que debe diferenciarse conceptualmente de la fiebre (v. cap. 2).
- **Hipoperfusión del territorio esplácnico:** la intensa vasodilatación cutánea vinculada a la termólisis origina un descenso de la repleción arterial, lo cual desencadena, como ya se ha señalado antes, una respuesta neuroendocrina sistémica (activación de los sistemas nervioso simpático y renina-angiotensina-aldosterona, y secreción de vasopresina) causante de vasoconstricción en las arteriolas del territorio esplácnico. Esta vasoconstricción eleva la resistencia local al flujo sanguíneo y, por consiguiente, se produce una hipoperfusión esplácnica; a su vez, la isquemia intestinal aumenta la permeabilidad de la mucosa, favoreciendo el paso a la sangre (traslocación) de la endotoxina de las bacterias gramnegativas contenidas en la luz del intestino. La *endotoxinemia*, además de alterar los mecanismos de termólisis, promueve la secreción por los macrófagos de citocinas proinflamatorias que, por un lado, contribuyen al fracaso de la termorregulación y, por otro lado, propician el desarrollo de un *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* (v. cap. 4) y, posteriormente, de un *síndrome de disfunción orgánica múltiple*.
- **Acción directa del calor sobre las células:** el calor acumulado en el organismo desnaturaliza las proteínas y las enzimas termolábiles, altera los fosfolípidos de las membranas, destruye las mitocondrias y provoca, finalmente, *necrosis*. El calor también actúa sobre las glándulas sudoríparas produciendo un agotamiento de la sudación, lo que contribuye a aumentar aún más la temperatura corporal.
- **Defectuosa síntesis de proteínas de shock térmico:** favorece el desarrollo de las lesiones tisulares, especialmente en los sujetos no aclimatados o cuando existe un trastorno de los genes que codifican dichas proteínas.

TRASTORNOS OCASIONADOS POR EL FRÍO AMBIENTAL

Hipotermia

Se define como la disminución de la temperatura corporal interna por debajo de $35\text{ }^{\circ}\text{C}$. La hipotermia se presenta:

- Cuando un individuo sano se expone a un descenso extremo de la temperatura ambiental (p. ej., esquiadores).
- Si el descenso de la temperatura ambiental no es extremo, pero el individuo expuesto genera menos calor endógeno o lo disipa más fácilmente, como ocurre, por ejemplo, en ancianos y recién nacidos, durante la intoxicación por alcohol (el etanol produce una vasodilatación cutánea que favorece la pérdida de calor, independientemente de cuál sea la temperatura ambiental) o en determinadas situaciones patológicas (p. ej., hipofunción tiroidea, lesión del centro termorregulador).
- Cuando se produce una inmersión prolongada en agua fría, ya que, para una misma temperatura, la pérdida de calor endógeno por conducción es 25 veces mayor en contacto con el agua que con el aire.

En la hipotermia leve la temperatura interna se mantiene entre $32\text{--}35\text{ }^{\circ}\text{C}$ gracias a una **activación de la termogénesis**, lo cual se manifiesta fundamentalmente por temblor (escalofrío) y vasoconstricción cutánea, determinante de palidez de la piel y de sensación intensa de frío. Posteriormente se pierde la respuesta termorreguladora, descendiendo la temperatura corporal interna hasta, incluso, por debajo de $32\text{ }^{\circ}\text{C}$, al tiempo que aparecen las manifestaciones por **efecto directo del frío**, que actúa deprimiendo todos los sistemas orgánicos:

- **Manifestaciones neurológicas:** disminuye el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo cerebral, lo que ocasiona un *estado confusional agudo* y, posteriormente, coma.
- **Manifestaciones circulatorias:** se reducen la frecuencia y el gasto cardíacos, desciende la presión arterial, aparecen arritmias cardíacas y existe un riesgo elevado de fibrilación ventricular. Aunque no se observa de forma constante, es típica de la hipotermia la llamada *onda J de Osborn*, producida como consecuencia del ascenso del punto J del ECG.
- **Manifestaciones respiratorias:** descienden la frecuencia respiratoria y la ventilación pulmonar, con la consiguiente *hipoxia hipoxémica* y retención de dióxido de carbono. La hipoxia tisular se agrava aún más porque, debido al descenso de la temperatura corporal, la curva de disociación de la oxihemoglobi-

na se desplaza hacia la izquierda y, por tanto, se libera menos oxígeno en los tejidos.

- **Manifestaciones renales:** aunque inicialmente puede presentarse una poliuria condicionada por la menor sensibilidad de los segmentos distales de la nefrona a la acción de la ADH (*diuresis «por frío»*), con posterioridad hay oliguria a causa de la reducción del filtrado glomerular vinculado al descenso del flujo sanguíneo renal por reducción del gasto cardíaco.

Trastornos locales por acción directa del frío

Aparecen en las zonas más expuestas al frío, como son las partes acras (manos, pies, nariz y pabellones auriculares). Las lesiones se producen por: *a) isquemia local*, debida a la vasoconstricción periférica que provoca el frío, lo que favorece el desarrollo de fenómenos inflamatorios locales e incluso una necrosis tisular; *b) congelación y cristalización del agua intersticial*, con el consiguiente aumento de la concentración de solutos en el líquido residual no congelado, creándose así un gradiente osmótico que determina la salida de agua desde el espacio intravascular, agravando la isquemia, y también la salida de agua desde la célula, con la consiguiente deshidratación y retracción celular, y *c) congelación del agua intracelular*, formándose cristales de hielo que dañan directamente la célula.

Los trastornos pueden ser de varios tipos:

- **Perniosis** (sabañones): son lesiones circunscritas, rojo-violáceas, tumefactas, pruriginosas y ligeramente dolorosas, localizadas en partes acras.
- **Pie de trinchera, o de inmersión:** se observa en individuos cuyos pies han estado en contacto con agua fría, pero no helada, durante períodos de tiempo prolongado (12-24 h); se manifiesta por palidez, tumefacción y dolor de la extremidad afectada.
- **Congelación:** puede ser superficial (piel y tejido celular subcutáneo) o interna (músculo, tendones, nervios e incluso el hueso). La piel aparece pálida, con ampollas, y puede desarrollarse una necrosis tisular circunscrita especialmente a las partes acras. A menudo la congelación se produce sin que el sujeto se percate, dada la insensibilidad al dolor que produce el frío.

Otros trastornos relacionados con el frío

- **Fenómeno de Raynaud:** es un acrosíndrome debido al espasmo arteriolar que provoca la exposición al frío (v. cap. 31).
- **Urticaria a frigore:** el frío es el desencadenante de esta forma de expresarse de una reacción inmune de tipo I (v. cap. 4).

TRASTORNOS OCASIONADOS POR LA ALTITUD

A medida que aumenta la altitud disminuyen la presión atmosférica y la presión parcial de oxígeno en el aire inspirado, lo cual, a su vez, supone un descenso de la presión parcial de oxígeno en los alvéolos y la sangre arterial, con la correspondiente **hipoxia hipoxémica**. Los trastornos que se describen a continuación están presentes, en general, a partir de 3.000 m de altura; hay que diferenciar los que aparecen de forma aguda y los que surgen tras un período prolongado de exposición a dichas altitudes.

TRASTORNOS AGUDOS

Hipoxia aguda

Se produce por la exposición brusca a altitudes extremas, como ocurre, por ejemplo, al despresurizarse la cabina de una aeronave o al fallar el suministro de oxígeno en individuos que practican alpinismo. Las consecuencias de la hipoxia aguda se describen en el capítulo 7; la despresurización, además, trae consigo la presencia de manifestaciones propias de la denominada enfermedad por descompresión, que se estudia más adelante.

Mal de montaña agudo, edema cerebral o pulmonar de gran altitud

Se presentan durante las primeras horas o días de estancia del individuo en altitud. El trastorno con menor trascendencia y, por otra parte, el más frecuente es el mal de montaña agudo. Las situaciones más graves son el edema cerebral de gran altitud (un estadio evolutivo del mal de montaña agudo) y el edema pulmonar de gran altitud. Si bien la circunstancia inicial común en todos los casos es una hipoxia hipoxémica, muchas de las manifestaciones están relacionadas con los mecanismos, inadecuados y excesivos, que se desarrollan en respuesta a la propia hipoxia (fig. 8-3):

- **Mal de montaña agudo y edema cerebral de gran altitud:** la hipoxia condiciona una vasodilatación excesiva de las arterias intracraneales, que aumenta su flujo sanguíneo hasta que se sobrepasa la capacidad de autorregulación de la circulación encefálica; su posible origen es un incremento de la síntesis endotelial de óxido nítrico. Como consecuencia del hiperaflujo de sangre, se eleva la presión hidrostática en el interior de los capilares, llegando a un límite en el que, de acuerdo con la ecuación que relaciona las fuerzas de Starling para la dinámica de fluidos (v. cap. 52), se produce la salida de líquido intravascu-

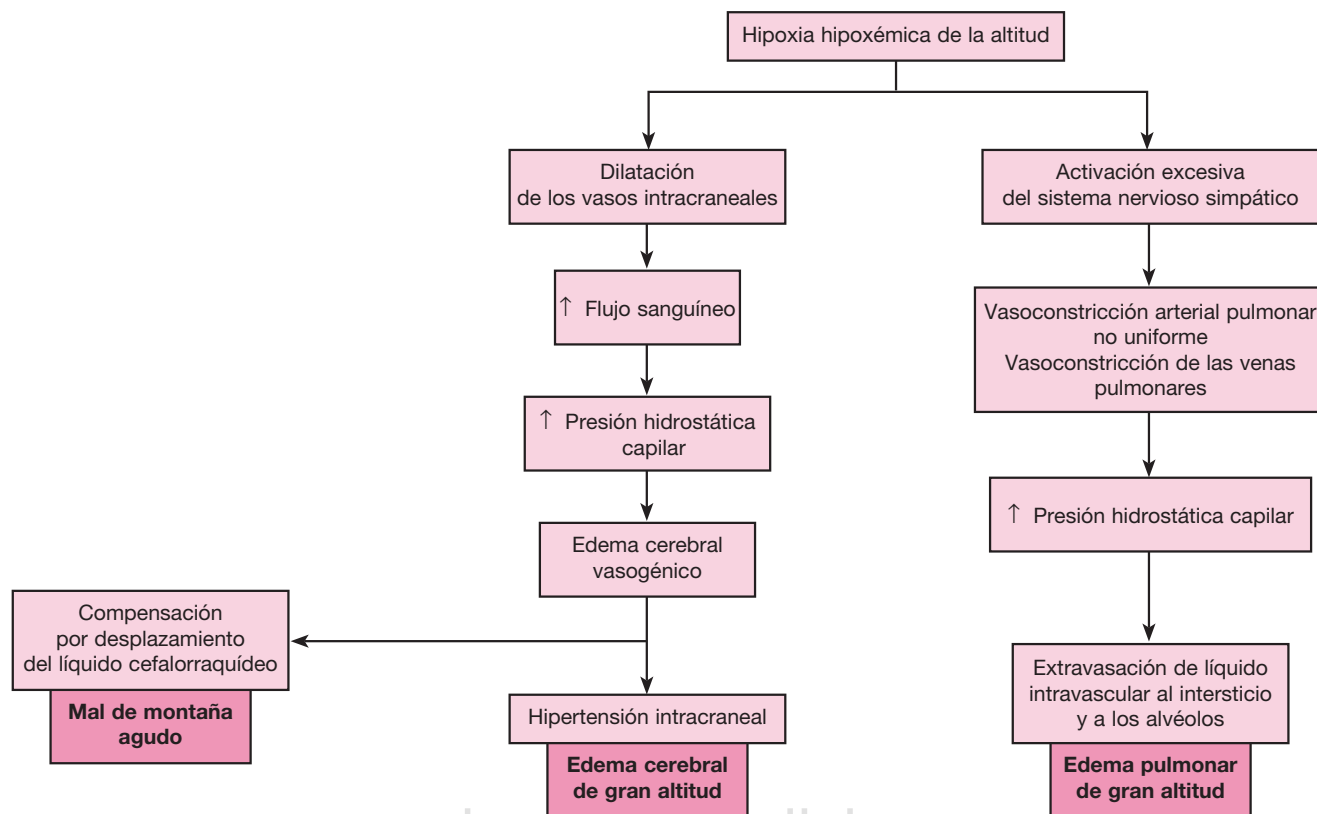


Figura 8-3 Principales mecanismos de los trastornos debidos a la altitud.

lar al intersticio (*edema vasogénico*). El consiguiente incremento del volumen del cerebro provoca *hipertensión intracraneal* (v. cap. 66). En el mal de montaña agudo, el aumento de presión dentro del cráneo se compensa en gran parte por el desplazamiento del líquido cefalorraquídeo hacia el espacio subaracnoides perimedular, y tan sólo se establece una leve hipertensión intracraneal manifestada por cefalea. Por el contrario, en el edema cerebral de gran altitud es importante el aumento de presión en el interior del cráneo, y aparecen todas las manifestaciones del síndrome de hipertensión intracraneal.

- **Edema pulmonar de gran altitud:** aunque no se conoce exactamente su mecanismo, lo más probable es que se produzca una activación excesiva del sistema nervioso simpático en respuesta a la hipoxia, con las siguientes consecuencias: *a)* vasoconstricción no uniforme de los vasos arteriales pulmonares, de forma que algunas regiones pulmonares reciben un flujo excesivo de sangre (el propio más el que no atraviesa los territorios escasamente perfundidos), y *b)* vasoconstricción de las pequeñas venas pulmonares. Ambos factores actúan conjuntamente, aumentando la presión hidrostática capilar, lo que propicia

el trasvase de líquido desde el espacio intravascular hacia el intersticio y los alvéolos (*edema pulmonar*). Las manifestaciones del edema pulmonar se describen en el capítulo 23.

TRASTORNOS CRÓNICOS

Se engloban bajo el término de **mal de montaña crónico**, que aparece tras permanecer en altitud un período prolongado de tiempo, con mayor incidencia en etnias andinas. Sus manifestaciones son las derivadas de la hipoxia hipoxémica y de sus mecanismos de compensación, especialmente *policitemia* e *hipertensión pulmonar*.

TRASTORNOS DISBÁRICOS

Están vinculados a los cambios bruscos de la presión ambiental. Las variaciones de la presión a las que se somete un individuo que se sumerge en el agua son mucho más acentuadas que las que deben soportarse en los ascensos atmosféricos: basta descender 10 m bajo el agua para que la presión se duplique, mientras que es preciso

ascender hasta 6.000 m de altitud para que la presión atmosférica se reduzca a la mitad. Por ello, los problemas que se tratan seguidamente son más comunes en buceadores y en individuos que trabajan a grandes profundidades bajo el agua, en el interior de una cámara neumática. En ambos casos se respira una mezcla de gases (oxígeno-nitrógeno, oxígeno-helio) a hiperpresión (aire comprimido) para adaptarse a la alta presión existente en el medio acuoso. Es menos frecuente la despresurización súbita de la cabina de una aeronave.

Para comprender la génesis de los trastornos disbáricos es conveniente recordar dos principios: *a)* de acuerdo con la ley de Boyle-Mariotte, la relación existente entre el volumen que ocupa un gas en un compartimento y la presión a la que se encuentra sometido en el mismo es un factor constante, y *b)* por aplicación de la ley de Henry, a temperatura constante la cantidad de gas disuelta en un líquido es directamente proporcional a su presión parcial.

BAROTRAUMATISMOS

Son los trastornos disbáricos más habituales, y su causa son las variaciones de volumen del aire contenido en el oído medio o los senos paranasales que ocasionan los cambios de la presión ambiental, especialmente si esas cavidades están mal comunicadas con el exterior (p. ej., obstrucción de la trompa de Eustaquio o del drenaje aéreo de los senos). Un aumento de presión ambiental conllevará la correspondiente disminución del volumen aéreo contenido en ellas, mientras que un descenso de la presión originará un aumento del volumen. Los cambios del volumen gaseoso repercuten mecánicamente sobre las paredes de las citadas cavidades, lo que puede originar dolor en el oído o en la región facial correspondiente a los senos paranasales; también existe el riesgo de perforación del tímpano.

INTOXICACIÓN POR NITRÓGENO

La presentan los buceadores y los individuos que trabajan en cámaras neumáticas cuando se hallan a una profundidad mayor de 30 m. En esas condiciones, el nitrógeno del aire que se respira alcanza una alta presión parcial, aumentando la cantidad de gas que se disuelve en la sangre y, en consecuencia, la que accede a los tejidos; como el nitrógeno es más liposoluble que hidrosoluble, penetra con facilidad en el tejido nervioso, por ser rico en grasa, lo que se traduce por euforia y trastornos de la conducta.

INTOXICACIÓN POR OXÍGENO

En las circunstancias similares a las referidas en el epígrafe anterior, una elevada presión parcial de oxígeno puede ocasionar trastornos en el sistema nervioso

central (p. ej., mareo, sacudidas musculares, alteración de la visión, convulsiones) y en el pulmón (fundamentalmente atelectasia y edema pulmonar).

ENFERMEDAD POR DESCOMPRESIÓN

Se denomina así porque sobreviene cuando el buceador asciende hacia la superficie demasiado rápidamente desde un ambiente de alta presión a otro de presión mucho más baja.

En la profundidad, la alta presión parcial que alcanzan los gases inertes respirados (nitrógeno o helio) los mantiene en disolución en el interior de los tejidos, y si el ascenso se realiza de forma adecuada (descompresión paulatina), dichos gases pasan lentamente a la sangre y se eliminan por vía respiratoria. Cuando la emersión se realiza de forma rápida, el descenso súbito de la presión ambiental, y por tanto de la presión parcial de los gases disueltos en los tejidos, determina un cambio brusco de su estado físico, formándose burbujas gaseosas responsables de las manifestaciones de la enfermedad por descompresión. Las burbujas pueden permanecer en los tejidos en los que se han formado (burbujas extravasculares), comprimiéndolos y lesionándolos, o acceder a la sangre (burbujas intravasculares):

- **Burbujas gaseosas extravasculares:** el denominado *disbarismo musculocutáneo* se manifiesta por prurito (picor), aspecto jaspeado de la piel, lesiones cutáneas (p. ej., petequias) que suelen iniciarse en el tórax y extenderse hacia las extremidades superiores y dolor muscular. El *disbarismo neurológico* tiene gran relevancia clínica, ya que, al ser rico en grasa, el tejido nervioso es un importante reservorio de nitrógeno y las burbujas acumuladas en el mismo pueden producir daños importantes; se manifiesta por pérdida de la fuerza muscular (paresia), trastornos sensitivos diversos, ceguera cortical, etc.
- **Burbujas intravasculares:** una vez en la sangre venosa, las burbujas acceden a otros territorios diferentes de aquellos en los que se constituyeron (*embolismo gaseoso*). Así, llegan hasta los capilares pulmonares y, tras pasar a los alvéolos, pueden eliminarse por vía respiratoria; o bien, cuando las burbujas son de gran volumen, ocluyen transitoriamente dichos capilares, aumentando la presión en la arteria pulmonar, lo que se traduce en una sensación de opresión precordial, disnea y tos (*disbarismo respiratorio*).

Las microburbujas pueden acceder desde el pulmón a la circulación arterial sistémica, hasta quedar retenidas en vasos de pequeño calibre, determinando la correspondiente isquemia e infarto tisular. Por ejemplo, es especialmente trascendente la embolia gaseosa en las arterias que irrigan las últimas metámeras medulares, lo cual da

lugar a una pérdida de fuerza de las extremidades inferiores o paraparesia (*disbarismo neurológico embólico*). El embolismo gaseoso de las arterias nutricias de determinados huesos propicia la aparición de zonas de necrosis ósea (*osteonecrosis disbárica*).

Además de los problemas embólicos citados, las burbujas gaseosas intravasculares desnaturalizan las lipoproteínas, y las partículas desnaturalizadas activan el factor XII de la coagulación, el sistema del complemento, las cininas y otras sustancias vasoactivas, con el consiguiente compromiso hemodinámico.

HIPERTENSIÓN INTRATORÁCICA

Se presenta cuando, en situaciones de emergencia (como el agotamiento de la reserva gaseosa que se respira), el buceador se ve obligado a ascender bruscamente conteniendo su respiración, es decir, en apnea. Al disminuir de forma rápida la presión del medio acuoso, el aire que queda atrapado en el pulmón tiende a aumentar de volumen; si el sujeto no lo exhala voluntariamente o bien existe un obstáculo para ello (p. ej., tapón de moco en las vías aéreas), el aire retenido expande el parénquima pulmonar, y el aumento de la presión en el interior de los alvéolos produce desgarros en sus paredes, que son una vía para el paso del aire alveolar hacia el mediastino (*neumomediastino*), la pleura (*neumotórax*), el tejido subcutáneo (*enfisema subcutáneo*) y, a veces, la circulación arterial (*émbolos gaseosos* que pueden ocluir los vasos cerebrales).

TRASTORNOS POR RADIACIÓN

Las radiaciones están constituidas por flujos de partículas de diversa naturaleza y energía cinética, lo que permite dividir las en: *a)* radiaciones corpusculares, que son partículas cargadas (electrones, partículas β , protones,

deuterones, partículas α [núcleos de helio]) o neutras (neutrones), y se propagan con una velocidad inferior a la de las radiaciones electromagnéticas, y *b)* radiaciones electromagnéticas (fig. 8-4).

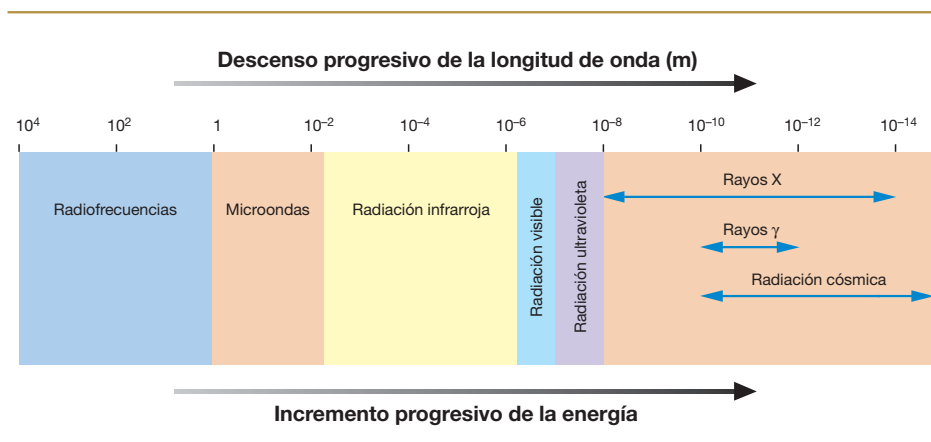
Atendiendo al daño biológico que producen, es importante diferenciar:

- **Radiaciones ionizantes:** esta denominación se refiere al hecho de que la energía cinética que poseen les permite arrancar electrones de los átomos que forman la materia viva con la cual interactúan, produciendo iones. Las que tienen mayor trascendencia biológica son las radiaciones corpusculares, los rayos X, la radiación γ y los rayos cósmicos, que son las radiaciones electromagnéticas con mayor energía cinética. La mayor parte de las radiaciones ionizantes a las que nos hallamos expuestos son de procedencia natural (radiación de fondo); de poca cuantía también es la radiación médica (p. ej., rayos X utilizados como medio de diagnóstico, radiaciones usadas en radioterapia) y la radiación dependiente de la industria y del armamento militar, salvo cuando se produce una explosión nuclear o bien accidentes, como la fuga radiactiva de la central de Chernobyl, que además determinó un aumento notable de la radiación de fondo (la denominada «lluvia radiactiva»).

La cantidad de energía radiactiva que se deposita por unidad de masa viva se conoce como *dosis absorbida*. Su unidad de medida es el julio/kg (J/kg), que recibe el nombre de gray (Gy) (1 Gy = 1 J/kg); el Gy sustituye a otra unidad, el rad, de uso anterior (1 Gy = 100 rad). Dado que los efectos nocivos de las radiaciones ionizantes no sólo dependen de la dosis absorbida, sino también del tipo de radiación y de las características del tejido irradiado, se acostumbra a utilizar lo que se llama *dosis equivalente*, cuya unidad es el Sievert (Sv).

Figura 8-4

Tipos de radiaciones electromagnéticas. Se incluyen, en orden decreciente de longitud de onda, las radiofrecuencias, las microondas, las radiaciones de la luz solar (infrarroja, visible y ultravioleta A, B y C), los rayos X, los rayos γ y la radiación cósmica. A medida que disminuye la longitud de onda, aumenta su energía.



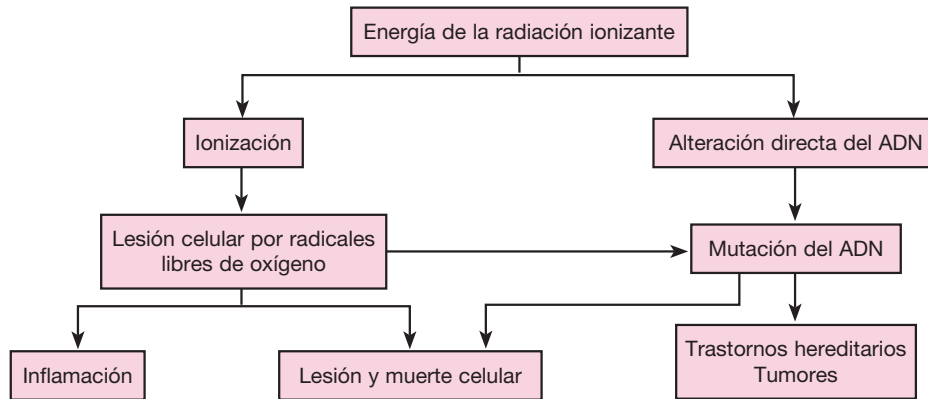


Figura 8-5 Mecanismos de actuación de las radiaciones ionizantes.

- **Radiaciones no ionizantes:** la energía no ioniza la materia orgánica en la que incide, sino que se transforma en energía vibratoria y rotatoria, con producción de calor; son radiaciones no ionizantes las de la luz solar, las microondas y las radiofrecuencias.

TRASTORNOS POR RADIACIONES IONIZANTES

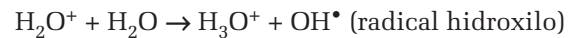
Las radiaciones ionizantes producen los siguientes trastornos biológicos (fig. 8-5):

- **Alteración directa del ADN:** la energía absorbida en el ADN conlleva la rotura de sus dos cadenas de nucleótidos y, asimismo, afecta a la estructura de las bases nitrogenadas o de los azúcares; se produce, por tanto, una *mutación del ADN*. Si el daño no puede repararse, se alterará tanto la replicación como la transcripción del ADN, con las consecuencias siguientes: *a)* defecto de proliferación celular e incluso muerte de la célula por *necrosis o apoptosis*; *b)* desarrollo de *neoplasias*, y *c)* efectos nocivos en los descendientes (*trastornos hereditarios*) cuando la alteración genética afecta a las células germinales.

La *vulnerabilidad* de un tejido para la lesión directa del ADN depende de su capacidad de renovación (número de mitosis), ya que los tejidos que se repueblan y proliferan rápidamente disponen de menos tiempo para reparar el ADN dañado antes de que éste pase a la siguiente generación celular. Por ello, las estructuras más sensibles son el tejido hematopoyético, las mucosas, las gónadas y las células fetales. La alteración directa del ADN es un efecto que producen sobre todo las radiaciones electromagnéticas de alta energía, como los rayos X y γ .

- **Ionización:** la ionización del agua es la que posee mayor trascendencia, dada su abundancia en el orga-

nismo; como resultado de este proceso se generan radicales libres de oxígeno, de acuerdo con las reacciones siguientes:



Estas especies reactivas alteran estructuras celulares muy diversas, ya sea directamente (p. ej., oxidación de lípidos y proteínas, lesión del ADN), o indirectamente, a través de la síntesis de citocinas proinflamatorias, y puede llegar a producirse la muerte celular (v. cap. 1). Actúan de esta forma, sobre todo, las partículas α y β .

Irradiación corporal total

Es la exposición brusca de todo el organismo a la radiación. Provoca una serie de alteraciones de presentación aguda, en las horas o días siguientes a la exposición; están en relación directa con la cantidad de dosis de energía radiactiva absorbida, debiendo superarse un valor umbral de radiactividad que depende de cada estructura tisular:

- **Síndrome hematopoyético** (dosis entre 2-10 Gy): el defecto proliferativo de la célula madre determina la aparición de una aplasia medular (v. cap. 36). Antes de que esto ocurra suele constatar un descenso del número de linfocitos circulantes en la sangre (linfopenia), ya que estas células son muy radiosensibles y se destruyen.
- **Síndrome cutáneo** (2-10 Gy): se afecta, en particular, la capa basal de la epidermis, que es la que se halla en continua división, y aparecen lesiones de radiodermatitis consistentes en enrojecimiento de la piel (eritema) y ampollas cutáneas, así como una depilación corporal total.

- **Síndrome digestivo** (10-30 Gy): se produce una radiomucositis y, sobre todo, la pérdida de la mucosa del tubo digestivo tanto por inhibición de la proliferación celular como por necrosis. Cursa con diarrea sanguinolenta y malabsorción; además, puede producirse la traslocación al torrente circulatorio de microorganismos habituales en el intestino, con la consiguiente infección sistémica.
- **Síndrome neurológico central** (más de 30 Gy): no es debido a una lesión directa del ADN, porque las neuronas no se dividen, sino a trastornos de la función de su membrana, pérdida de la integridad de los vasos colindantes, etc.; el resultado es un edema cerebral (citotóxico y vasogénico) y la consiguiente hipertensión intracraneal.

Manifestaciones más tardías de la irradiación corporal total son la aparición de catarata (opacidad del cristalino), disminución de la fertilidad por el daño gonadal y, en especial, riesgo de *enfermedades hereditarias* y de desarrollar *tumores* como la leucemia aguda mieloblástica, cáncer de tiroides, de piel, etc. Los trastornos hereditarios y los tumores se consideran efectos estocásticos de las radiaciones, ya que tienen un carácter aleatorio, aunque su incidencia es mayor que en la población no expuesta a la radiación.

Irradiación corporal local

Es la que se aplica para el tratamiento de tumores circunscritos a una determinada región del organismo, aunque también puede lesionar las estructuras adyacentes normales. Son ejemplos de ello la radiodermatitis localizada (con el tiempo evoluciona hacia la atrofia cutánea), la inflamación de la mucosa digestiva (especialmente la del intestino) o la de la vejiga (cistitis), una lesión alveolointersticial difusa o una nefropatía tubulointersticial.

TRASTORNOS POR RADIACIONES NO IONIZANTES

La energía cinética de la radiación absorbida por el organismo provoca la rotación y vibración de los átomos y las moléculas, lo que se acompaña de producción local de calor, cuyos efectos nocivos directos sobre la célula ya se han descrito en este mismo capítulo; la radiación ultravioleta también induce una reacción inflamatoria porque activa el factor de transcripción NF κ B, promotor de la síntesis de mediadores de la inflamación.

Radiación ultravioleta

Sus consecuencias son mayores al exponerse en zonas altas, debido a la menor filtración de la radiación ultravioleta por la atmósfera, y en los individuos con piel fina

o escasa pigmentación cutánea, ya que la melanina actúa como filtro para dicha radiación. Las estructuras que se afectan fundamentalmente son la piel y los ojos. La dermatopatía tiene las siguientes formas de expresión:

- **Quemadura solar**: aparece inmediatamente después de la exposición aguda a la radiación solar, en forma de eritema, edema y, a veces, vesículas, acompañándose de escozor y dolor. Se debe primordialmente a la radiación ultravioleta B, la cual también estimula la síntesis de melanina, responsable de la pigmentación de la piel y de la protección para exposiciones solares posteriores.
- **Envejecimiento cutáneo (fotoenvejecimiento)**: la exposición crónica a la radiación ultravioleta produce atrofia de la epidermis y degeneración de las fibras de colágeno, lo que hace que la piel presente un aspecto arrugado, con profundos surcos y dilataciones de pequeños vasos (telangiectasias).
- **Riesgo de neoplasias cutáneas** (tumores epiteliales, melanoma): se atribuye a que la radiación ultravioleta daña el ADN de las capas basales de la piel; también puede contribuir una depresión de la defensa inmune antitumoral, ya que dichas radiaciones disminuyen el número y la función de las células de Langerhans de la piel, cuya misión es actuar como presentadoras de antígenos e iniciar así la respuesta inmune frente a posibles antígenos tumorales.

El papel que desempeñan las alteraciones del ADN en el desarrollo de neoplasias cutáneas se apoya en estudios realizados en pacientes con xeroderma pigmentoso, una enfermedad en la que es imposible reparar los daños del ADN de la piel producidos por la radiación solar, lo que se acompaña de una extraordinaria susceptibilidad para el desarrollo de tumores cutáneos fotoinducidos.

- **Reacción por fotosensibilización**: se produce al actuar la luz solar sobre ciertas sustancias depositadas en la piel; la reacción puede ser fototóxica o fotoalérgica. La *reacción fototóxica* se presenta cuando el sujeto ha usado, antes de exponerse al sol, determinados perfumes o fármacos (p. ej., tetraciclinas) y cuando se acumulan porfirinas en la piel (v. cap. 50). En estos casos la energía de la radiación solar es absorbida por la sustancia química, que la transfiere al oxígeno circundante, generando radicales libres de oxígeno responsables de una lesión inflamatoria cutánea de características similares a las de una quemadura solar. La *reacción fotoalérgica* sólo la presentan algunos individuos que utilizan ciertos medicamentos (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos) que se convierten en compuestos inmunológicamente activos al actuar sobre ellos la radiación; la reacción inmune subsiguiente es la de tipo IV, y la lesión que produce es similar a la dermatitis de contacto (v. cap. 4).

- **Otras dermatosis:** se incluyen la erupción polimorfa lumínica (lesiones en forma de placas cutáneas sobre elevadas, muy pruriginosas, de mecanismo desconocido), la denominada urticaria solar (por una reacción inmune de tipo I; v. cap. 4) y la intensificación tras la exposición solar de lesiones cutáneas propias de determinadas enfermedades sistémicas (p. ej., lupus eritematoso sistémico).

La *lesión ocular* se desarrolla especialmente cuando la exposición a la radiación ultravioleta se produce en la nieve, ya que ésta actúa reflejándola; se trata de una inflamación de la córnea, y excepcionalmente se lesiona la retina, disminuyendo la visión.

Microondas y radiofrecuencias

El calor local que genera la energía de las radiaciones de microondas al incidir sobre los tejidos puede originar cataratas y atrofia testicular. No hay datos concluyentes que relacionen la exposición crónica a radiofrecuencias (p. ej., sistemas de telefonía móvil) con un mayor riesgo de neoplasias.

TRASTORNOS POR LA ELECTRICIDAD

La exposición a la electricidad se produce accidentalmente; por ejemplo, al entrar en contacto en el ámbito laboral con una corriente de alta tensión (de voltaje superior a los 1.000 V), al ser alcanzado por un rayo (electricidad natural de hasta 10^9 V) o en el medio doméstico con corrientes de baja tensión, en lo que están implicados, sobre todo, niños de corta edad.

La electricidad actúa nocivamente sobre las células por los dos mecanismos siguientes:

- **Liberación de calor** en los tejidos: a su paso por el organismo, la energía eléctrica se disipa en forma de calor, con la consiguiente lesión celular (v. antes).
- **Estimulación de estructuras excitables** (músculo estriado, sistema nervioso, miocardio).

La intensidad de los efectos nocivos depende tanto de factores vinculados a la propia corriente eléctrica como relacionados con los tejidos corporales expuestos a ella. Entre los primeros, destacan las características de la corriente (las más peligrosas son las corrientes alternas de frecuencias bajas, las de alta tensión y las de gran amperaje) y el tiempo de exposición, es decir, la duración del contacto con la corriente (a medida que aumenta, se eleva el aporte de energía a los tejidos).

Son factores de riesgo vinculados al propio receptor de la corriente: *a)* la superficie corporal en contacto con la corriente eléctrica, determinante de la extensión de

las lesiones superficiales; *b)* la resistencia al paso de la corriente eléctrica por los tejidos, especialmente la del revestimiento cutáneo, ya que si la piel es fina, está humedecida o presenta soluciones de continuidad (heridas), la corriente penetrará más fácilmente en el interior del organismo, y *c)* el recorrido de la corriente en el cuerpo, de forma que es más peligroso el recorrido brazo-brazo, porque implica el paso de la corriente por el corazón.

Manifestaciones

Las lesiones más frecuentes que causa la electricidad son las *quemaduras*, por acción local del calor liberado al paso de la energía eléctrica. Pueden ser externas (piel y tejido subcutáneo), provocadas por el contacto directo con la fuente eléctrica en el punto de entrada de la corriente y por la exposición a la alta temperatura del arco voltaico que surge de una línea de alta tensión, o bien internas, particularmente del músculo.

La estimulación de los tejidos excitables se expresa de diversas formas:

- **Contracción muscular:** provoca la retención de la mano en contacto con el circuito eléctrico (se dice que el individuo se queda «pegado» al circuito), prolongando así el tiempo de exposición; a veces se presentan contracciones musculares más o menos generalizadas, que propician el desarrollo de fracturas óseas.
- **Pérdida transitoria de la consciencia.**
- **Parada respiratoria.**
- **Parada cardíaca:** se puede producir por fibrilación ventricular o ser secundaria a la parada respiratoria.

TRASTORNOS POR LA CONTAMINACIÓN AMBIENTAL

La contaminación ambiental se define como la alteración producida en un medio o sistema natural a causa de la introducción en el mismo de elementos que alteran el equilibrio del ecosistema o destruyen sus componentes.

CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA

Entre los contaminantes de la atmósfera, destacan: *a)* óxidos de nitrógeno y de azufre, responsables de la llamada «lluvia ácida», y *b)* óxidos de nitrógeno, determinadas sustancias halogenadas y el ozono troposférico, que en conjunto forman la llamada «niebla tóxica» o *smog*. Otros productos que contaminan la atmósfera son el humo producido por la combustión del tabaco (contiene, entre otros, monóxido de carbono e hidrocarburos

aromáticos policíclicos) y sustancias de origen natural (p. ej., polen, esporas de hongos, pelo de animales, bacterias).

Además de ocasionar una pérdida de la sensación de bienestar, los contaminantes atmosféricos tienen efectos nocivos especialmente sobre el aparato respiratorio, donde provocan la inflamación de las vías aéreas (p. ej., el ozono tiene una acción inflamatoria al activar el factor NF κ B); asimismo, en sujetos predispuestos, la contaminación atmosférica puede potenciar la respuesta inmune (síntesis de inmunoglobulinas IgE) a los alérgenos, desencadenando crisis de asma bronquial (v. cap. 4). La exposición al humo ambiental producido por la combustión del tabaco también propicia una mayor incidencia de patología respiratoria, incluido el cáncer de pulmón por efecto de hidrocarburos aromáticos policíclicos.

CONTAMINACIÓN ACÚSTICA

Se refiere al ruido ambiental; para medir la exposición acústica humana se utilizan los decibelios A (dBA). En las grandes ciudades, los vehículos motorizados son la principal fuente de ruido ambiental, que supera con facilidad los 100 dB(A). También están expuestos a la contaminación acústica los trabajadores de determinadas industrias.

La exposición prolongada y repetitiva al ruido intenso provoca sordera de percepción, por lesión del órgano de Corti. Además, la contaminación acústica actúa como un factor de estrés capaz de producir diversos trastornos psíquicos (ansiedad, depresión), insomnio, disminución del rendimiento psicomotor y de la memoria, así como manifestaciones por estimulación del sistema nervioso autónomo (p. ej., taquicardia, sudación).

CAMBIO CLIMÁTICO

Las repercusiones que produce la actividad humana sobre el planeta son el calentamiento global y el agotamiento de la capa de ozono estratosférica, que actúa de filtro de la radiación ultravioleta. El calentamiento global del planeta es debido principalmente a la elevada emisión de CO₂ y otros gases, que producen un efecto invernadero (la luz solar penetra en la superficie de la tierra pero no escapa el calor radiante infrarrojo); esto incrementa, por ejemplo, la patología provocada por una temperatura ambiental alta (v. antes) o la expansión de determinadas enfermedades infecciosas propias de climas tropicales. Las

consecuencias de la destrucción de la capa de ozono son las propias de la exposición a la radiación ultravioleta, citadas en otro epígrafe de este mismo capítulo.

OTROS TRASTORNOS

PATOLOGÍA RELACIONADA CON LOS EDIFICIOS

También se la conoce como «**síndrome del edificio enfermo**», aunque es evidente que los que la presentan son los que habitan en su interior. Resulta paradójico que al desarrollo de esta patología contribuyan, en gran parte, los sistemas utilizados para aislarse de condiciones medioambientales adversas (p. ej., climatización, cierre hermético de las ventanas). Son ejemplos representativos de este tipo de patología la infección por *Legionella pneumophila*, una bacteria que contamina el agua y se disemina a través del aire emitido por los sistemas de refrigeración, alcanzando las vías respiratorias y causando neumonía; o la «fiebre debida a humidificadores», relacionada con microorganismos que contaminan el agua contenida en dichos aparatos.

TRASTORNOS RELACIONADOS CON LOS VIAJES

- **Cinetosis:** es un trastorno transitorio producido a causa de los movimientos generados por diversos medios de transporte (barco, automóvil, avión); también se denomina «mareo por movimiento», ya que su expresión clínica es un síndrome vestibular justificable por la estimulación repetida del laberinto. Las manifestaciones son vértigo, náuseas, vómitos (síndrome vestibular; v. cap. 57); es notable el irresistible deseo, por parte del que lo sufre, de que cese el movimiento.
- **Síndrome de los husos horarios (*jet lag*):** consiste en un desajuste transitorio entre el ritmo de los ciclos de sueño y vigilia y el de los períodos noche-día (v. cap. 64).
- **Síndrome «de la clase turista»:** se trata de la trombosis de las venas profundas de las extremidades inferiores, facilitada por el enlentecimiento del flujo sanguíneo venoso en ese nivel corporal, al mantenerse el sujeto en posición sentada y sin apenas espacio para mover las piernas durante un largo viaje en avión.



PUNTOS CLAVE

- La exposición al calor de la radiación solar produce calambres por calor, agotamiento por calor y el golpe de calor; las manifestaciones de los dos primeros se deben al desarrollo de una eficaz e intensa respuesta termorreguladora, mientras que en el golpe de calor fracasa el centro termorregulador y los mecanismos de termólisis son ineficaces, elevándose la temperatura corporal (hipertermia), además de desarrollarse una respuesta inflamatoria sistémica que, junto con el calor acumulado, induce lesión y muerte celular.
- Hipotermia: disminución de la temperatura corporal interna por debajo de 35 °C. Los síntomas iniciales están relacionados con los mecanismos de termogénesis, y cuando éstos son ineficaces aparecen manifestaciones por efecto directo del frío.
- La exposición a grandes alturas produce diversas manifestaciones por hipoxia hipoxémica. Los trastornos agudos son el mal de montaña agudo y el edema cerebral o pulmonar de gran altitud; la permanencia prolongada a grandes alturas produce el mal de montaña crónico (policitemia e hipertensión pulmonar).
- Enfermedad por descompresión: conjunto de manifestaciones propiciadas por un ascenso submarino demasiado rápido; se deben a las burbujas gaseosas formadas en los tejidos (disbarismo neurológico y de otros aparatos) y a su eventual acceso a la sangre (embolismo gaseoso).
- Las radiaciones ionizantes (radiaciones corpusculares, rayos X, rayos γ y rayos cósmicos) producen mutaciones del ADN, aumentando el riesgo de tumores y de trastornos hereditarios, sobre todo en los tejidos que proliferan más rápidamente (tejido hematopoyético, mucosas, gónadas y células fetales). Asimismo, producen la ionización del agua, generándose radicales libres de oxígeno, lesivos para los tejidos.
- Las radiaciones no ionizantes (luz solar) generan calor y desencadenan una respuesta inflamatoria, al activar el factor de transcripción NF κ B. Las estructuras más afectadas son la piel y los ojos.
- Los efectos nocivos de la electricidad se deben a la liberación de calor en los tejidos y a la estimulación de estructuras excitables (músculos, sistema nervioso, miocardio).
- En el «síndrome del edificio enfermo» se incluyen la infección por *Legionella pneumophila* y la llamada «fiebre debida a humidificadores».

www.siempre-medicina.com

PATOLOGÍA DE LA HERENCIA

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

CROMOSOMOPATÍAS

Cromosomopatías numéricas
Cromosomopatías estructurales

MUTACIONES GÉNICAS

Patrones de herencia mendeliana
Herencia monogénica no mendeliana
Correlación genotipo-fenotipo en las mutaciones monogénicas
Herencia poligénica y multifactorial

La descripción del genoma y del código genético se hallan en el **cap. e**.

El **fenotipo** de un individuo lo constituye el conjunto de sus características estructurales y funcionales. El **genotipo** es la composición genética de cada individuo, que se plasma en el fenotipo gracias a la traducción del código genético. Cada gen ocupa un sitio concreto, o *locus*, en un cromosoma. Las diversas variantes o formas alternativas de cada gen ubicadas en el mismo *locus* de un determinado cromosoma se denominan **alelos**. Todos los genes autosómicos son bialélicos (un alelo procede del padre y el otro de la madre); en la mujer los genes del cromosoma X también son bialélicos, mientras que en el varón los genes ubicados en los cromosomas sexuales son monoalélicos (el alelo procede del padre o de la madre). Cuando los dos alelos del gen son iguales se dice que un individuo es *homocigoto* para ese alelo, y *heterocigoto* si son diferentes.

Haplotipo es un grupo de alelos ubicados en *loci* próximos de un pequeño segmento cromosómico y que se heredan conjuntamente (p. ej., sistema HLA).

Se denomina **mutación** a cualquier variación estable de la secuencia de bases nitrogenadas del ADN, tanto

nuclear como mitocondrial, de un individuo, lo cual puede determinar alteraciones en su fenotipo. Hay que advertir que la secuencia de bases del ADN de determinados genes varía de unos individuos a otros sin que a este hecho tengan que atribuírsele en principio consecuencias patológicas. Cuando alguna de estas variaciones está presente en más del 1% de los individuos de una población, en vez de mutación se habla de **polimorfismo del ADN**. Las variaciones pueden ser cambios de un solo nucleótido (SNP, del inglés *single nucleotide polymorphism*) o de naturaleza más compleja. Aunque en realidad se trata de mutaciones en el ADN producidas durante la evolución de la especie humana, los polimorfismos deben considerarse variantes de la «normalidad» que confieren diversidad fenotípica a la población general.

Se distinguen tres tipos de mutaciones:

- **Mutación genómica:** consiste en la ganancia o pérdida de cromosomas completos (cromosomopatías numéricas).
- **Mutación cromosómica:** se afecta la estructura visible de un cromosoma (cromosomopatías estructurales).
- **Mutación génica:** es la alteración de un gen.

Las mutaciones pueden presentarse exclusivamente en las células somáticas, en cuyo caso las consecuencias sólo se producen en el individuo que presenta la mutación; esto tiene especial relevancia en la génesis de tumores (v. cap. 10). Cuando la mutación del ADN está presente en las células germinales, se transmite a los descendientes, que la presentarán tanto en sus células somáticas como en las germinales, y la expresión clínica son diversas enfermedades hereditarias, que se estudian en este capítulo.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Entre las pruebas complementarias útiles para el estudio del genoma, se distinguen las destinadas al estudio de cromosomopatías y las que sirven para estudiar

las mutaciones génicas. Las **pruebas para el estudio de cromosomopatías** comprenden:

- **Análisis citogenético convencional:** valora las alteraciones cromosómicas mediante el análisis del *cariotipo*, donde se refleja el número, tamaño y forma de los cromosomas contenidos en una célula; la muestra que se utiliza en estos estudios puede proceder de cualquier tejido, aunque generalmente se usan células nucleadas de la sangre, la médula ósea o las vellosidades coriónicas. Mediante tinciones apropiadas se evidencia una serie de bandas claras y oscuras propias de cada cromosoma, cuya distribución ayuda a identificarlo.
- **Hibridación in situ fluorescente (FISH):** consiste en la unión de un fragmento (sonda) de ADN marcado con un fluorocromo con una porción de ADN diana del cromosoma; para que se produzca la hibridación se desnaturalizan previamente ambos ADN con el objeto de que tengan una sola hebra. Se trata de una técnica más sutil que la citogenética convencional en la detección de anomalías numéricas y estructurales de los cromosomas, y asimismo permite identificar alteraciones específicas que se asocian a tipos concretos de cáncer.

Las **pruebas para el estudio de mutaciones génicas** se llevan a cabo generalmente en ADN obtenido de células nucleadas de sangre periférica. El método directo para detectar la localización y el tipo de mutación génica es la secuenciación del ADN, es decir, la lectura de todos los nucleótidos que componen el gen objeto de análisis. Como la secuenciación es una técnica laboriosa y de coste elevado, en la práctica se recurre inicialmente a una serie de procedimientos indirectos con los cuales puede saberse si existe mutación, y una vez detectada ésta, el estudio se complementa con la secuenciación.

De entre las técnicas indirectas para la detección de mutaciones, destacan por su importancia las dos siguientes:

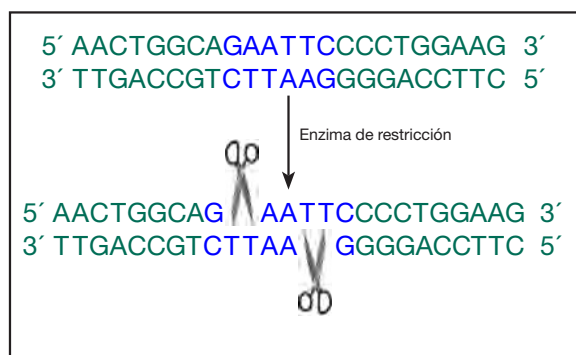
- **Digestión con enzimas de restricción:** las enzimas de restricción son endonucleasas capaces de reconocer secuencias específicas de bases nitrogenadas del ADN y de cortar la molécula del nucleótido en ese punto. De esta forma, la falta de reconocimiento, y por tanto la ausencia de corte de una secuencia de ADN normalmente reconocida por una enzima específica, puede indicar la existencia de una mutación en esa zona (fig. 9-1).
- **Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):** sirve para generar múltiples copias (amplificación) de un fragmento específico de ADN, tal como se indica en la figura 9-2, y facilitar así su estudio con otras técnicas, como la citada digestión con enzimas de restricción.

La técnica más reciente para el análisis pormenorizado de mutaciones de un gen, para el genotipaje (análisis de múltiples genes), e incluso para el estudio del transcriptoma (*v. cap.-e*), son los llamados *microchips de ADN* (*microarrays*).

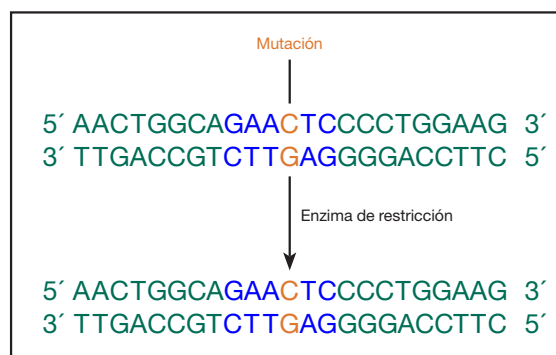
CROMOSOMOPATÍAS

CROMOSOMOPATÍAS NUMÉRICAS

Las cromosomopatías numéricas se deben a mutaciones genómicas. Se habla de **aneuploidía** cuando existe pérdida o ganancia de algunos cromosomas, resultando un número no múltiplo de 23. Se produce habitualmente como consecuencia de un error en la disyunción meiótica (separación durante la meiosis de cada par de cromosomas presente en las células germinales; *v. fig. 44-2 B*); son ejemplos de aneuploidía la trisomía del cromosoma 21 (en vez de dos hay tres cromosomas 21), que es la causa



A



B

Figura 9-1

Digestión de ADN con enzimas de restricción. A) La enzima de restricción rompe la cadena de ADN por la secuencia específica de bases nitrogenadas que reconoce. B) La presencia de una mutación en dicha secuencia impide su reconocimiento por parte de la enzima, y la cadena permanece intacta.

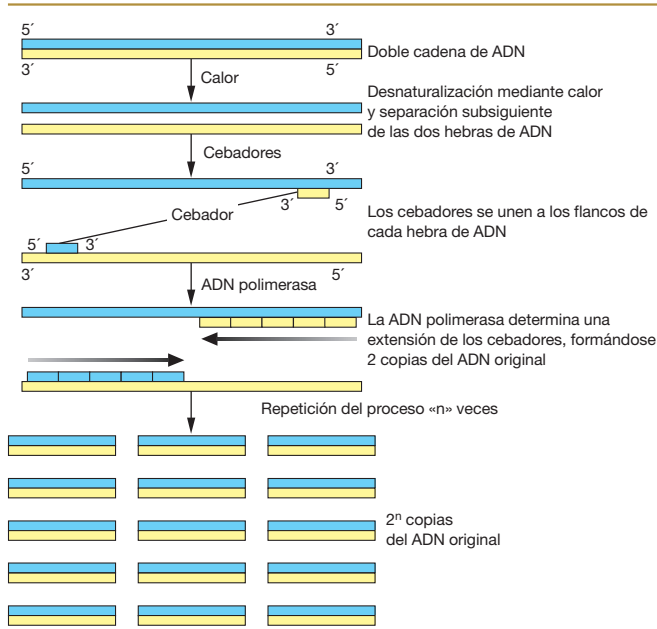


Figura 9-2 Reacción en cadena de la polimerasa. Una vez separadas cada una de las hebras del ADN, los oligonucleótidos sintéticos complementarios (cebadores) que se añaden se unen a cada lado del fragmento de hebra correspondiente. La acción de la ADN polimerasa elonga dichos cebadores, sintetizándose 2 copias del ADN original. Este ciclo se repite «n» veces (generalmente 30).

más frecuente del síndrome de Down, y la monosomía del cromosoma X, que origina el síndrome de Turner. En la **poliploidía** lo característico es la existencia de copias adicionales de todos los cromosomas, resultando un número total que es múltiplo de 23; la poliploidía más habitual es la triploidía (hay una tercera copia de todos los cromosomas) y suele deberse a la fecundación de un óvulo por dos espermatozoides. Por último, el **mosaicismo** consiste en la coexistencia en un mismo individuo de, como mínimo, dos líneas celulares con dotación cromosómica distinta; su origen es la ausencia de disyunción en la primera división mitótica del embrión (v. fig. 44-2 C).

Una cromosomopatía numérica particular es la **disomía uniparental**, en la cual los dos cromosomas homólogos de un par proceden del mismo progenitor; es más habitual que los haya aportado la madre, probablemente porque el mecanismo más frecuente de una disomía

uniparental es el «rescate» de una trisomía (fig. 9-3) y muchas trisomías son de origen materno.

CROMOSOMOPATÍAS ESTRUCTURALES

Las más típicas son la **delección** o pérdida de fragmentos de cromosoma, y la **traslocación** o reorganización de un cromosoma en la que se traslada un fragmento de cromosoma a otro lugar del mismo cromosoma o a otro cromosoma distinto (p. ej., es característico de la leucemia mieloide crónica la presencia en las células precursoras granulocíticas del denominado cromosoma Filadelfia, que consiste en un cromosoma 22 acortado por una traslocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22).

MUTACIONES GÉNICAS

Las mutaciones génicas son consecuencia de la exposición a mutágenos externos (p. ej., radiaciones, tóxicos) e internos generados en el ambiente intracelular, o bien de errores en los procesos de replicación o reparación del ADN. Los principales tipos de mutaciones génicas son:

- **Mutación puntual:** se sustituye una base nitrogenada por otra; se habla de transición cuando las bases intercambiadas son del mismo tipo (p. ej., cambio de una pirimidina por otra pirimidina) y de transversión si el cambio es de una purina por pirimidina, o viceversa.
- **Delección:** es la eliminación de uno o más nucleótidos en una secuencia de ADN.
- **Inserción** de uno o más nucleótidos en una secuencia de ADN.
- **Repetición en tándem de un trinucleótido del ADN:** produce una expansión de la molécula de ácido nucleico.

La mutación puede localizarse en secuencias de ADN no codificantes como, por ejemplo, la región promotora, lo que puede originar una falta de expresión del gen; o bien en los sitios de «corte y empalme» del ARN transcrito primario, lo que condiciona la exclusión de exones en el ARN mensajero maduro o la retención en éste de intrones, todo lo cual altera la traducción del código genético (v. fig. cap-e). Pero lo más frecuente son las muta-

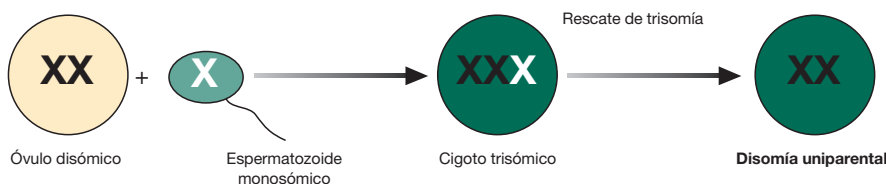


Figura 9-3 Mecanismo de la disomía uniparental.

ciones en regiones codificantes del gen, cuyos principales ejemplos son los siguientes (fig. 9-4):

- **Mutación silenciosa:** se produce la sustitución de una de las tres bases nitrogenadas de un codón (generalmente la tercera), pero el aminoácido codificado no se modifica.
- **Mutación sin sentido:** el cambio de base provoca la conversión de un codón específico para un aminoácido en un codón de parada. La consecuencia es la síntesis de una proteína truncada, que carece del extremo C-terminal; a veces ni siquiera llega a producirse la traducción del código genético porque el ARN mensajero que contiene un codón de parada prematuro es inestable.
- **Mutación con cambio de sentido:** la modificación de una base nitrogenada provoca la conversión de un codón específico para un aminoácido en otro codón específico para un aminoácido distinto. Esta sustitución de un aminoácido por otro se denomina *conservadora* cuando el nuevo aminoácido tiene una estructura química similar al original, de forma que la consecuencia de tal sustitución debe ser escasa, y *no conservadora* cuando el nuevo aminoácido posee una estructura química diferente del original, con el consiguiente reflejo en el fenotipo.
- **Mutación con cambio en la pauta de lectura:** en el ejemplo de la figura 9-4 se observa cómo la inserción de una guanina (G) en el codón 6 supone un desplazamiento hacia la derecha de las bases originales, que se reagrupan en nuevos codones, y esto determina que al final los aminoácidos codificados sean distintos (cambio en la pauta de lectura).

PATRONES DE HERENCIA MENDELIANA

El patrón de herencia que sigue las leyes de Mendel (herencia mendeliana) es propio de las enfermedades hereditarias monogénicas, que son aquellas cuyo origen es una mutación en un único gen ubicado en un autossoma determinado (herencia autosómica) o en un cromosoma sexual (herencia ligada al sexo), y aportado al descendiente por sus progenitores.

Herencia autosómica dominante

Se caracteriza porque la presencia de un solo alelo del gen mutado en un autossoma es suficiente para que se manifieste la enfermedad; por tanto, ésta aparece ya en los individuos heterocigotos, o sea aquellos en los que sólo es patológico uno de los dos alelos del mismo gen («el alelo patológico domina al alelo normal»). Los principios que rigen la herencia autosómica dominante son (fig. 9-5):

- Uno de los progenitores debe estar enfermo para transmitir la enfermedad, salvo cuando la mutación sólo está presente, al producirse «*de novo*», en los cromosomas autosómicos de las células germinales de uno de los progenitores.
- Existe un 50% de probabilidades de que cada uno de los hijos de una persona sana y otra enferma padezca la enfermedad.

Actualmente se sabe que existen bastantes excepciones a las reglas citadas, como son la penetrancia incompleta y la expresividad variable, que son dos fenómenos

Secuencia normal										
5'	ATG	AAC	CGT	CGC	CCG	TCA	CCG	TTA	TTG	CGT 3'
	Met	Asn	Arg	Arg	Pro	Ser	Pro	Leu	Leu	Arg
Mutación silenciosa										
5'	ATG	AAC	CGT	CGC	CCG	TCC	CCG	TTA	TTG	CGT 3'
	Met	Asn	Arg	Arg	Pro	Ser	Pro	Leu	Leu	Arg
Mutación sin sentido										
5'	ATG	AAC	CGT	CGC	CCG	TAA	CCG	TTA	TTG	CGT 3'
	Met	Asn	Arg	Arg	Pro	Stop				
Mutación con cambio de sentido										
5'	ATG	AAC	CGT	CGC	CCG	ACA	CCG	TTA	TTG	CGT 3'
	Met	Asn	Arg	Arg	Pro	Tre	Pro	Leu	Leu	Arg
Mutación con cambio en la pauta de lectura										
5'	ATG	AAC	CGT	CGC	CCG	TCC	ACC	GTT	ATT	GCG 3'
	Met	Asn	Arg	Arg	Pro	Ser	Tre	Val	Ile	Ala

Figura 9-4

Consecuencias moleculares de las mutaciones en regiones codificantes de un gen (v. texto).

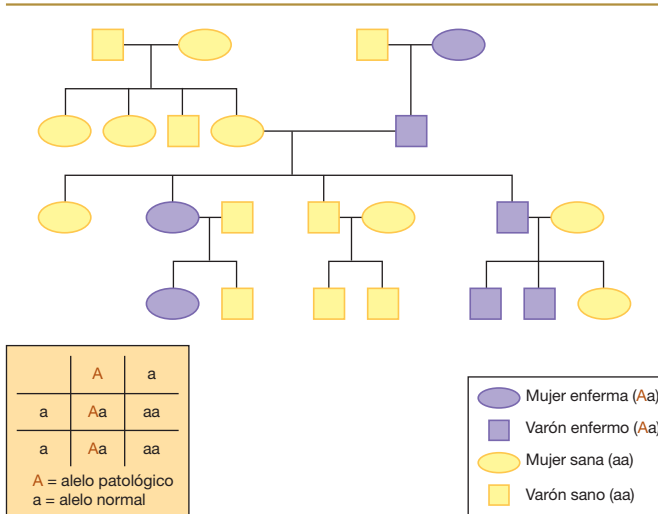


Figura 9-5 Herencia autosómica dominante.

que pueden explicarse por la interacción con el gen mutado de otros genes y de factores ambientales que modulan su expresión:

- **Penetrancia incompleta:** el concepto de penetrancia se refiere a la capacidad que tiene un alelo mutado dominante para manifestarse en el fenotipo de un individuo heterocigoto. Se expresa en porcentaje, de forma que se habla, por ejemplo, de penetrancia del 70% cuando tan sólo el 70% de los individuos que poseen el alelo mutado muestran las manifestaciones clínicas de la enfermedad hereditaria que éste origina; en todo caso, los individuos que no manifiestan la enfermedad son capaces de transmitirla a su descendencia. Un ejemplo especial de penetrancia incompleta lo proporcionan las enfermedades hereditarias de aparición tardía, en las cuales el genotipo queda fijado en el momento de la concepción, pero el fenotipo no se manifiesta hasta la edad adulta.
- **Expresividad variable:** se refiere a que el alelo mutado dominante puede determinar una expresión clínica más o menos florida de la enfermedad. Un tipo particular de expresividad variable es el fenómeno de la *anticipación*, según el cual algunas enfermedades tienden a hacerse más graves o a manifestarse a edades más tempranas a medida que se transmiten de una generación a otra. Es interesante destacar que el fenómeno de la anticipación se asocia con la repetición en tándem de trinucleótidos, de tal forma que la anticipación es mayor a medida que aumenta de una generación a otra el número de repeticiones.

En general, se heredan con herencia autosómica dominante *anormalidades de proteínas estructurales* o de *receptores celulares* (tabla 9-1).

Tabla 9-1. Ejemplos de enfermedades transmitidas por herencia autosómica dominante

Aparato digestivo	Poliposis adenomatosa familiar
Sangre	Esferocitosis hereditaria Enfermedad de Von Willebrand
Metabolismo	Hipercolesterolemia familiar
Aparato nefrouinario	Riñón poliquístico
Sistema nervioso	Corea de Huntington Distrofia miotónica

Herencia autosómica recesiva

En la herencia autosómica recesiva la enfermedad sólo se manifiesta cuando los dos alelos del gen están mutados. Los individuos heterocigotos para el alelo patológico, también denominados portadores, no se diferencian fenotípicamente de los homocigotos normales. Los principios que rigen la herencia autosómica recesiva son (fig. 9-6):

- Los dos progenitores deben presentar el alelo patológico para que los hijos padezcan la enfermedad.
- Existe un 25% de probabilidades de que cada uno de los hijos de dos progenitores portadores padezcan la enfermedad.

A diferencia de las enfermedades autosómicas dominantes, los trastornos autosómicos recesivos suelen presentar los rasgos siguientes: *a)* es frecuente la penetrancia completa; *b)* la expresión clínica del defecto tiende a ser más uniforme; *c)* el proceso suele ser de comienzo precoz; *d)* la consanguinidad favorece la aparición de estas enfermedades al propiciar la conjunción de genes recesivos, y *e)* el rasgo heterocigoto puede ofrecer un beneficio selectivo (p. ej., el rasgo drepanocítico protege contra el paludismo).

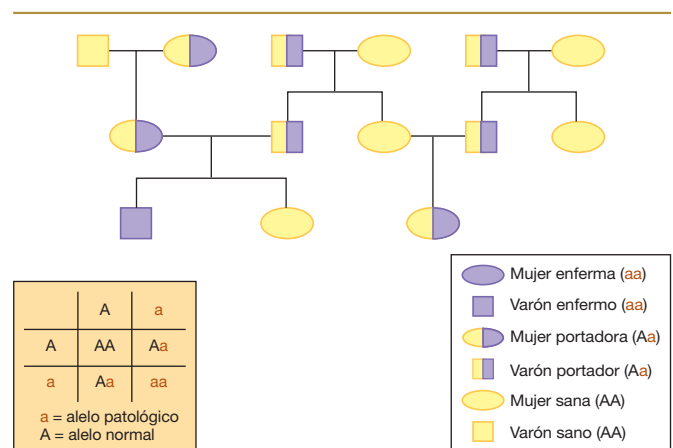


Figura 9-6 Herencia autosómica recesiva.

La mayoría de las enfermedades transmitidas mediante herencia autosómica recesiva son *trastornos metabólicos por deficiencias enzimáticas* (tabla 9-2).

Herencia autosómica codominante

Determinados alelos se expresan por igual, sin que uno sea dominante y otro recesivo. Por tanto, además de los fenotipos correspondientes a los sujetos homocigotos para un alelo, existe la posibilidad de fenotipos debidos a una mezcla de ambos alelos. El ejemplo paradigmático es la herencia de los grupos sanguíneos: los alelos A y B se pueden manifestar fenotípicamente por los grupos sanguíneos A, B, AB (mezcla de ambos alelos) y O (ausencia de ambos alelos).

Herencia ligada al sexo

En la herencia ligada al sexo el gen mutado se localiza habitualmente en el cromosoma X. Lo más frecuente es la herencia recesiva, lo que significa que en la mujer la presencia de un alelo del gen mutado en uno de sus dos cromosomas X es insuficiente para presentar la enfermedad y sólo la padecerá la mujer homocigota para el alelo mutado. Por el contrario, como el varón sólo posee un cromosoma X, bastará la presencia del alelo patológico para que se manifieste la enfermedad. La herencia recesiva ligada al cromosoma X se rige por las reglas siguientes (fig. 9-7):

- Un varón enfermo tiene todos sus hijos varones normales y todas sus hijas son portadoras.
- Existe un 50% de probabilidades de que cada uno de los hijos varones de una mujer portadora padezca la enfermedad; y cada una de sus hijas tiene un 50% de probabilidades de ser portadora.

Uno de los ejemplos más característicos de herencia recesiva ligada al cromosoma X es la *hemofilia* (tabla 9-3).

Tabla 9-2. Ejemplos de enfermedades transmitidas por herencia autosómica recesiva

Sangre	Talasemia Drepanocitosis
Aparato respiratorio	Fibrosis quística
Metabolismo	Hemocromatosis Galactosemia Glucogenosis Albinismo Fenilcetonuria Homocistinuria Deficiencia de α_1 -antitripsina Enfermedad de Wilson

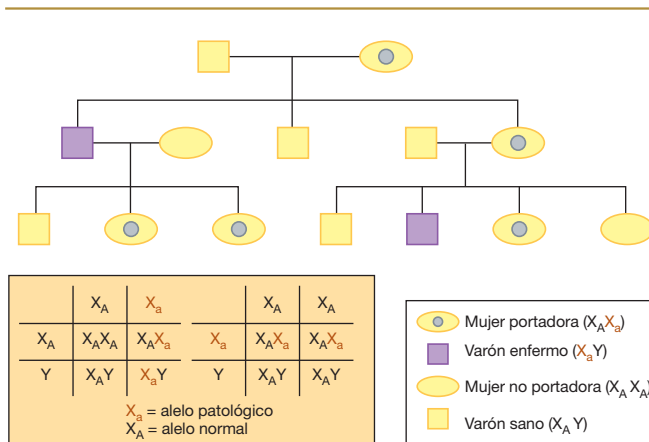


Figura 9-7 Herencia recesiva ligada al cromosoma X.

HERENCIA MONOGÉNICA NO MENDELIANA

Herencia mitocondrial

Las mitocondrias poseen un genoma propio, de forma que mutaciones del mismo pueden causar enfermedades hereditarias. Se habla de *homoplasmia* cuando todas las moléculas de ADN mitocondrial (ADNmt) presentan la misma mutación, y de *heteroplasmia* cuando unas mitocondrias poseen ADNmt mutado y otras tienen ADNmt normal.

La herencia mitocondrial se evidencia de acuerdo con los siguientes principios (fig. 9-8):

- Sólo la mujer es capaz de transmitir la enfermedad: esto se debe a que las mitocondrias del cigoto únicamente proceden del óvulo (en los espermatozoides el ADNmt se confina en la cola y, por tanto, se pierde en la fecundación).
- Todos los hijos e hijas de una mujer afectada heredan la mutación, y todos los hijos e hijas de un varón afectado son sanos.

Entre las enfermedades contraídas por herencia mitocondrial destacan algunas *miopatías* y *neuropatías*.

Tabla 9-3. Ejemplos de enfermedades transmitidas por herencia recesiva ligada al cromosoma X

Sangre	Hemofilia A y B Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
Sistema inmune	Agammaglobulinemia de Bruton
Aparato locomotor	Distrofia muscular de Duchenne

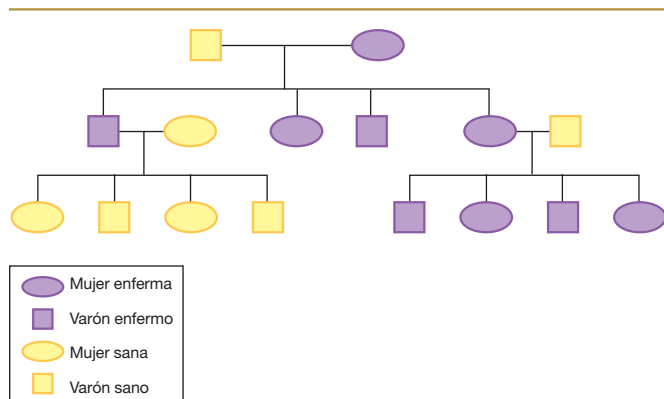


Figura 9-8 Herencia mitocondrial.

Impronta o huella genómica

La impronta es la inactivación de la expresión de uno de los dos alelos del gen. Un mecanismo relevante de inactivación es la metilación de su ADN (concretamente, el dinucleótido CpG [citosina-guanina]; *v. cap.-e*). En la impronta paterna el alelo inactivado es el heredado del padre, y por ello únicamente puede heredarse la enfermedad por vía materna; y en la impronta materna ocurre lo contrario. Por ejemplo, la delección de una región idéntica del brazo largo del cromosoma 15 puede provocar dos síndromes diferentes: en el síndrome de Angelman se hereda el alelo defectuoso materno, estando el paterno improntado; en cambio, cuando el alelo improntado es el materno, aparece el síndrome de Prader-Willi, como resultado de la herencia del alelo defectuoso paterno.

CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN LAS MUTACIONES MONOGÉNICAS

La alteración molecular más común que producen las mutaciones monogénicas es una **disminución de la cantidad o la función de las proteínas** que codifican los genes mutados. Este cambio fenotípico suele tener una expresión recesiva; por ejemplo, la mutación del gen de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, que se halla en el cromosoma X, determina un descenso de la actividad funcional de esta enzima en el varón, que hereda el defecto porque sólo tiene una copia del cromosoma X, y la consecuencia es una anemia hemolítica al administrar determinados medicamentos con acción oxidante (*v. cap. 36*).

Las mutaciones que provocan una **ganancia de la función de las proteínas** se expresan generalmente de forma dominante, precisándose un solo alelo del gen mutado para que se produzca la alteración funcional. Con excepción de las mutaciones que intervienen en la carcinogénesis, determinantes de una nueva función proteica, lo

habitual es que el gen mutado se exprese en el tejido en el que normalmente no lo hace, responda a señales equivocadas o condicione una mayor síntesis de proteínas.

Además de la patología molecular que provocan las mutaciones monogénicas, existen otros factores condicionantes de su expresión fenotípica. Al considerar el patrón de herencia dominante ya se han referido la *penetrancia incompleta*, la *expresividad variable* y la *anticipación*, que afectan a la expresión clínica del trastorno molecular subyacente. Por otra parte, no está vigente la idea tradicional de que la mutación de un gen equivale a una enfermedad, sino que puede producir enfermedades diferentes, y una misma enfermedad puede ser producida por mutaciones en genes distintos, por lo que conviene conocer los conceptos siguientes:

- **Heterogeneidad de locus (no alélica):** mutaciones que afectan a genes diferentes se manifiestan por el mismo fenotipo clínico. Esto se produciría cuando las mutaciones afectan a genes que codifican proteínas que interactúan directamente entre sí (p. ej., moléculas señalizadoras y sus receptores), proteínas que participan en la misma vía metabólica, o bien que son diferentes subunidades de un mismo complejo proteico.
- **Heterogeneidad alélica:** distintas mutaciones localizadas en un mismo gen producen la misma enfermedad.
- **Heterogeneidad fenotípica:** se refiere a la posibilidad de que mutaciones diferentes localizadas en un mismo gen se asocien con distintas enfermedades; o bien que la misma mutación de un determinado gen se manifieste por enfermedades distintas.

HERENCIA POLIGÉNICA Y MULTIFACTORIAL

Es un hecho bien establecido que algunas enfermedades crónicas comunes del adulto (p. ej., hipertensión arterial esencial, gota, diabetes mellitus) y ciertas malformaciones (p. ej., labio y paladar hendidos, cardiopatías congénitas) aparecen con mayor frecuencia en determinadas familias (agregación familiar), lo que indica la existencia de un trastorno genético subyacente. Se conoce como **rasgo poligénico** el que está determinado por varios genes mutados, y se habla de **rasgo multifactorial** si el fenotipo es el resultado de una interacción entre los genes mutados, factores ambientales y estilo de vida.

Los trastornos poligénicos y multifactoriales no suelen afectar a más del 5 al 10% de los familiares de primer grado. Además, el riesgo de recidiva de estos trastornos es variable en cada familia y está influido por dos factores: cuanto mayor es el número de familiares afectados y más grave es su enfermedad, mayor es el riesgo que corren los demás familiares de padecerla. También existe un umbral específico de sexo (p. ej., la estenosis pilórica congénita es cinco veces más frecuente en el varón que en la mujer).

PUNTOS CLAVE

- **Fenotipo:** conjunto de características estructurales y funcionales de un individuo.
- **Genotipo:** composición genética del individuo, que se plasma en el fenotipo gracias a la traducción del código genético.
- **Locus:** sitio que ocupa un gen en un cromosoma.
- **Alelo:** cada una de las posibles variantes de un gen que se ubica en el mismo *locus* de un determinado cromosoma. Los genes autosómicos son bialélicos y los de los cromosomas sexuales son monoalélicos. Si los dos alelos del gen son iguales, el individuo es homocigoto para ese alelo, y heterocigoto cuando son diferentes.
- **Haplotipo:** grupo de alelos ubicados en *loci* próximos de un pequeño segmento cromosómico y que se heredan conjuntamente (p. ej., sistema HLA).
- **Mutación:** cualquier variación estable de la secuencia de bases nitrogenadas del ADN, tanto nuclear como mitocondrial, de un individuo. Puede ser genómica (cromosomopatía numérica), cromosómica (cromosomopatía estructural) o génica (alteración de un gen).
- **Polimorfismo del ADN:** mutación del ADN producida durante la evolución de la especie, que confiere diversidad fenotípica a la población general; está presente en más del 1% de los individuos de una población.
- **Aneuploidía:** pérdida o ganancia de algún cromosoma (número total de cromosomas no múltiplo de 23). **Poliploidía:** existencia de copias adicionales de todos los cromosomas (número total múltiplo de 23). **Mosaicismo:** coexistencia de, como mínimo, dos líneas celulares con dotación cromosómica distinta. **Disomía uniparental:** existencia de dos cromosomas homólogos de un par procedente del mismo progenitor.
- **Deleción:** pérdida de fragmentos de un cromosoma o un gen.
- **Traslocación:** un fragmento cromosómico es trasladado a otro lugar dentro del mismo cromosoma, o bien a otro cromosoma distinto.
- **Mutaciones génicas:** mutación puntual (cambio de una base nitrogenada por otra), deleción (eliminación de uno o más nucleótidos), inserción de nucleótidos y repetición en tándem de un trinucleótido del ADN.
- **Herencia autosómica dominante:** la presencia de un único alelo del gen mutado en un autosoma es suficiente para que se manifieste la enfermedad, que por tanto ya aparece en los individuos heterocigotos.
- **Herencia autosómica recesiva:** la enfermedad sólo se manifiesta cuando se transmiten dos alelos del gen mutado y localizado en un autosoma, es decir, en los individuos homocigotos.
- **Herencia ligada al sexo:** suele ser de transmisión recesiva, y la mutación afecta generalmente a un gen ubicado en el cromosoma X, por lo que bastará que un varón la posea para que manifieste la enfermedad.
- **Penetrancia:** capacidad de un alelo mutado dominante para manifestarse como enfermedad en el fenotipo de un individuo heterocigoto.
- **Expresividad:** expresión más o menos florida de una enfermedad producida por un alelo mutado dominante.
- **Anticipación:** agravación de una misma enfermedad hereditaria, o desarrollo más temprano de la misma, a medida que se transmite de una generación a otra.
- **Herencia mitocondrial:** sólo la mujer es capaz de transmitir la enfermedad, ya que las mitocondrias del cigoto únicamente proceden del óvulo.
- **Impronta o huella genómica:** inactivación de la expresión de un gen, dependiendo de que sea heredado del padre o de la madre.
- La alteración molecular habitual en las mutaciones monogénicas es una disminución de la cantidad o la función de las proteínas que codifican los genes mutados; este cambio fenotípico suele tener una expresión recesiva. Las mutaciones que provocan una ganancia de la función de las proteínas se expresan generalmente de forma dominante.
- **Heterogeneidad de *locus* (no alélica):** mutaciones que afectan a genes diferentes se manifiestan por el mismo fenotipo clínico. **Heterogeneidad alélica:** distintas mutaciones localizadas en un mismo gen producen la misma enfermedad. **Heterogeneidad fenotípica:** mutaciones diferentes localizadas en un mismo gen producen distintas enfermedades; o bien, la misma mutación de un determinado gen se manifiesta por enfermedades distintas.
- **Rasgo poligénico:** el que está determinado por varios genes mutados. **Rasgo multifactorial:** el que resulta de una interacción entre genes mutados, factores ambientales y estilo de vida.

PATOLOGÍA TUMORAL

CARCINOGENESIS

Transformación neoplásica
Progresión del cáncer

DEFENSA ANTITUMORAL

MANIFESTACIONES DEL CÁNCER

Manifestaciones inespecíficas
Manifestaciones debidas a la invasión tumoral
Síndromes paraneoplásicos
Marcadores tumorales

De forma genérica, los términos tumor o neoplasia se utilizan indistintamente para denominar a un conjunto de células cuyo crecimiento es excesivo y sin control a partir de una célula originaria, que es la que sufre la transformación neoplásica. Se acostumbra a dividir los tumores en benignos y malignos (cáncer), atendiendo a determinadas características:

- **Grado de diferenciación celular:** mientras que los tumores benignos suelen estar bien diferenciados, es decir, sus células conservan una estructura y función similar a las células normales del tejido originario, las neoplasias malignas presentan un amplio espectro de dediferenciación celular, llegando incluso a la anaplasia o ausencia de diferenciación.
- **Velocidad de crecimiento:** normalmente los tumores malignos crecen más rápidamente que los benignos, y más rápido a mayor grado de dediferenciación. Sin embargo, el comportamiento según el tipo de tejido y de tumor es muy variable.
- **Capacidad de invasión regional y metástasis:** la adquisición por parte de las células tumorales de las

capacidades de invasión regional y de implantes tumorales a distancia (metástasis) es el determinante más claro de su malignidad y del riesgo vital que conlleva un tumor. Así, los tumores benignos carecen de capacidad invasiva, y a medida que crecen se envuelven en una cápsula fibrosa; las neoplasias malignas infiltran y destruyen los tejidos circundantes, a la vez que se diseminan por diversas vías (p. ej., linfática, hematógena) para metastatizar.

Desde el punto de vista semántico, los tumores se designan con el sufijo «-oma» precedido de una alusión al tejido del que proceden. Los tumores malignos derivados de células mesenquimales se denominan genéricamente sarcomas (condrosarcomas, osteosarcomas, etc.), mientras que los derivados de células epiteliales se conocen como carcinomas (carcinoma folicular de tiroides, adenocarcinoma de colon, etc.)

CARCINOGENESIS (fig. 10-1)

El cáncer se considera actualmente una enfermedad genética. El primer paso en el desarrollo del cáncer, o carcinogénesis, es la **transformación neoplásica** de una célula debido a una alteración en su material genético que origina la proliferación excesiva y descontrolada (autónoma) tanto de la célula afectada como de las células que derivan de ella (clon neoplásico); pueden contribuir a la transformación neoplásica una serie de *factores hereditarios* y *carcinógenos*. Aunque el defecto genético más relevante en la carcinogénesis es una *mutación*, también intervienen *cambios epigenéticos*, que son aquellas alteraciones heredables en la expresión genética que no se deben a modificaciones en la secuencia de nucleótidos (*v. cap.-e*); los más representativos en el cáncer son los cambios en el grado de metilación del ADN (global o en determinadas regiones del genoma), lo cual puede provocar represión o activación en la expresión de determinados genes.

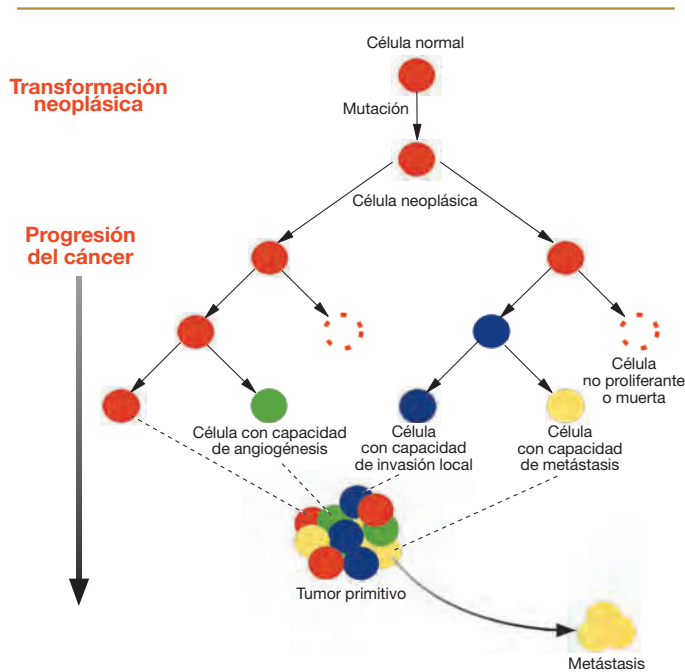


Figura 10-1 Carcinogénesis.

En el concepto de **progresión del cáncer** no sólo se incluye el propio *crecimiento tumoral*, sino también la aparición de nuevas mutaciones en el genoma de algunas células del clon neoplásico inicial, lo que da lugar a la aparición de diversos subclones neoplásicos, cada uno de ellos con características fenotípicas específicas, como la capacidad de *angiogénesis* (formación de nuevos vasos para procurarse suficiente aporte de nutrientes), de *invasión regional* y a distancia (*metástasis*), de resistencia a la apoptosis, etc.

TRANSFORMACIÓN NEOPLÁSICA

Mutación

A menudo se detectan deleciones o traslocaciones cromosómicas, pérdida o ganancia de algún cromosoma y mutaciones génicas puntuales o deleciones en los genes (v. cap. 9). Para que una alteración genética tenga efecto en la carcinogénesis no debe inducir la muerte celular ni ser contrarrestada por los mecanismos de reparación del ADN ni por los que intervienen en el control del ciclo celular (v. cap. 9), pues en ambos casos no se produciría la transformación neoplásica.

La mutación suele producirse en el material genético de una célula madura normal del tejido en el que se desarrolla la neoplasia; sin embargo, en algunos tumores (hematológicos, del sistema nervioso central o de mama) la mutación puede afectar a células madre (*stem cells*), a

partir de las cuales surgen las células maduras; de ahí que en estos casos se hable de *cáncer de células madre*.

Los genes implicados son, sobre todo, los que intervienen en condiciones fisiológicas en el crecimiento (proliferación) y la diferenciación de la célula. También son importantes en la carcinogénesis los genes que tienen relación con la apoptosis, el envejecimiento celular o los mecanismos de reparación del ADN.

Oncogenes

Los protooncogenes son genes que, a través de las proteínas que codifican (p. ej., factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, segundos mensajeros, factores de transcripción), favorecen el crecimiento y la diferenciación celular normal. Pues bien, la mutación de un determinado protooncogén da origen a un oncogén, lo que supone, en relación con la actividad del protooncogén del cual procede, un cambio cuantitativo o funcional en las proteínas codificadas (ahora llamadas oncoproteínas), de forma que el crecimiento celular se vuelve excesivo y sin control. Algunos ejemplos seleccionados sobre los puntos de actuación de oncogenes ilustran este hecho (fig. 10-2):

- **Factores de crecimiento:** el oncogén *sis* codifica en exceso la síntesis de la cadena β del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, promoviendo de forma autocrina la proliferación celular.
- **Receptores de factores de crecimiento:** el oncogén *erb* determina una mayor expresión en la membrana celular de receptores para el factor de crecimiento epidérmico. El oncogén *ret* produce una activación continua del receptor con actividad intrínseca tirosincinasa que codifica, sin necesidad de que éste interaccione con su ligando (factores de crecimiento).
- **Transducción de señales al interior celular:** el oncogén *ras*, el más frecuente de los oncogenes encontrados en tumores humanos, activa patológicamente la vía de señal a través de receptores con actividad intrínseca tirosincinasa y GTP (v. cap. 9).
- **Factores de transcripción:** los factores codificados por los oncogenes *myb*, *myc*, *jun* y *fos* pueden determinar una mayor transcripción del ADN.

Los oncogenes **se comportan de forma dominante en la carcinogénesis**, lo que quiere decir que es suficiente con que se lesione uno de los dos alelos del correspondiente protooncogén para que se produzca el trastorno proliferativo celular.

Genes supresores de tumores

Los denominados genes supresores de tumores codifican en condiciones normales proteínas que inhiben la

proliferación celular, por lo que dicha denominación es un tanto incorrecta, ya que su función fisiológica no es la de evitar la formación de tumores. Destacan los genes que codifican las proteínas p53 y pRB (*p53* y *Rb*, respectivamente), encargadas de velar por el normal desarrollo del ciclo celular (la p53 lo hace a través de la síntesis de una proteína [p21] inhibidora de cinasas CDK, lo que impide la actuación de factores de transcripción, como el E2F; y la pRB secuestra dichos factores [v. *cap.-e*]); por ello, su mutación produce la consiguiente pérdida de control del ciclo celular (fig. 10-2). La mutación de otros genes supresores también repercute sobre la función de los receptores de superficie celular o la transducción de las señales de los mismos; es decir, vías parecidas a aquellas en las que intervienen los oncogenes, aunque con una regulación en sentido contrario.

Hay que resaltar la posibilidad de que los genes supresores no presenten mutaciones, sino que resulten inactivados por una **hipermetilación del ADN**; concretamente hipermetilación de dinucleótidos CpG (citosa-guanina) de la región promotora, también conocidos como «islas CpG»; éste es un claro ejemplo de la importancia de la epigenética en el desarrollo del cáncer.

Se requiere que los dos alelos del gen supresor presentes en las células tumorales se hallen afectados, ya que si sólo muta uno de ellos el otro seguirá codificando la proteína normal; se dice, por ello, que los genes supresores tienen un **comportamiento recesivo en la carcinogénesis**.

Genes reparadores de ADN

Sus alteraciones, si bien no determinan por sí mismas trastornos de la proliferación celular, provocan un estado de inestabilidad genética que facilita sobremanera la producción de mutaciones en otros genes. Son ejemplos

el gen *AT*, llamado así porque su lesión es la causa de la ataxia-telangiectasia; o el gen *hMSH2*, cuya alteración se asocia con cáncer de colon. En estos genes, al igual que en los genes supresores de tumores, es necesario que se produzca una lesión de ambos alelos para que dejen de actuar los mecanismos de reparación genética regulados por ellos.

Genes reguladores de apoptosis

Tanto las mutaciones de los genes que favorecen la apoptosis (p. ej., el gen *bax*) como de los genes antiapoptóticos (p. ej., *bcl-2*) (v. fig. 1-4) permiten alargar la vida de las células tumorales. (En los tumores humanos también se han detectado otros mecanismos que prolongan la vida celular; por ejemplo, el acortamiento de los telómeros por aumento de actividad de la telomerasa.)

Genes implicados en otros aspectos de la carcinogénesis

Actualmente se conocen genes relacionados con la angiogénesis, la invasión regional o el desarrollo de metástasis. Así, por ejemplo, un trastorno del gen que codifica la cadherina E, una molécula de adhesión, provoca un defecto de la adherencia celular y favorece la invasión y las metástasis. Algunos genes implicados en la proliferación celular también intervienen en estos procesos; por ejemplo, el oncogén *ras* promueve la angiogénesis.

Factores hereditarios

El hecho de que el cáncer se considere una enfermedad genética no implica que sea hereditaria, y de hecho sólo en un pequeño porcentaje de los tumores existe esta relación. La herencia interviene en la carcinogénesis cuando las células germinales de los progenitores presentan mutaciones que predisponen al desarrollo de cáncer, pero para que surja el tumor es necesario que se produzcan posteriores mutaciones en las células somáticas del individuo; es decir, lo que se hereda realmente es una predisposición genética.

Si alguna de las células germinales portara una mutación en un protooncogén, el feto no podría desarrollarse de forma viable, ya que ello sería suficiente para alterar el crecimiento celular. Por eso, las mutaciones que tienen trascendencia en la carcinogénesis son las que se producen en genes supresores de tumores y en genes reparadores de ADN:

- **Genes supresores de tumores:** cuando se hereda un alelo mutado del gen, basta la lesión posterior del otro alelo en una célula somática para que se altere la proliferación celular y, por tanto, se desarrolle el

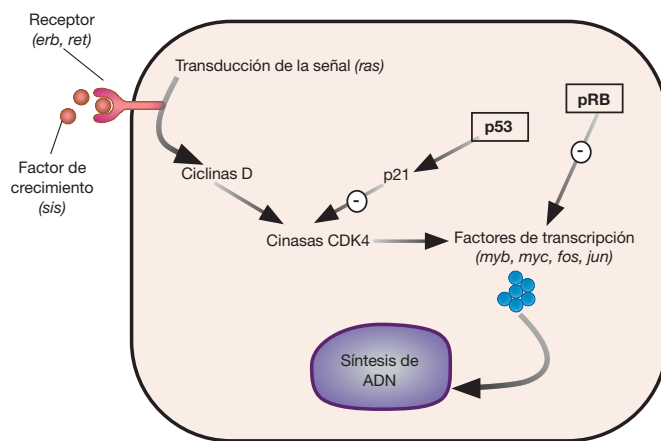


Figura 10-2 Efectos sobre el ciclo celular de oncogenes (entre paréntesis) y de proteínas codificadas por genes supresores de tumores (en recuadro).

tumor. Son ejemplos de esta situación el retinoblastoma familiar (mutación en el gen *Rb*, con aumento de frecuencia de retinoblastoma y de otros tumores), la poliposis adenomatosa familiar (mutación en el gen *APC*) o el síndrome de Li-Fraumeni (mutación del gen *p53*, con aumento de la incidencia de muchos tipos de cáncer); su herencia sigue un patrón *autosómico dominante*, porque el punto de partida es la transmisión de un alelo por un único progenitor.

- **Genes reparadores de ADN:** la herencia de ambos alelos mutados de un gen reparador de ADN predispone no sólo a la aparición de lesiones posteriores del material genético y cáncer, sino también a otras manifestaciones clínicas acompañantes (p. ej., asociación de ataxia-telangiectasia y xeroderma pigmentoso). Desde un punto de vista genético, estas enfermedades se consideran *autosómicas recesivas*, dado que para su desarrollo se requiere la herencia de ambos alelos defectuosos.

A veces se observa una agregación familiar de determinados cánceres, interviniendo posiblemente una **herencia multifactorial (poligénica)**. La predisposición genética al cáncer también puede estar determinada por una mayor susceptibilidad a los agentes carcinógenos ambientales (p. ej., por la existencia de polimorfismos en enzimas metabolizadoras de los mismos) o por la presencia de inmunodeficiencias congénitas.

Carcinógenos

Los carcinógenos propician una mayor susceptibilidad para el desarrollo de mutaciones causantes de la transformación neoplásica, e incluso pueden provocar por sí mismos la lesión del ADN. Se diferencian los tipos siguientes:

- **Carcinógenos químicos:** la carcinogénesis química se desarrolla en dos fases: una de iniciación y otra de promoción. En la *fase de iniciación* se produce la exposición a una dosis suficiente de un agente que provoca una lesión genética irreversible necesaria, pero no suficiente, para la carcinogénesis; los carcinógenos iniciadores actúan de forma directa o a través de sus metabolitos, generando en ambos casos radicales libres de oxígeno, que lesionan diversas moléculas celulares, entre ellas el ADN. Dentro de estos carcinógenos iniciadores se incluyen, por ejemplo, los hidrocarburos aromáticos policíclicos (presentes en el humo producido por la combustión del tabaco), las nitrosaminas (utilizadas como conservantes), el asbesto (amianto) y ciertos fármacos antineoplásicos. En la fase de *promoción* actúan agentes (promotores) que no afectan la estructura del ADN,

pero estimulan la proliferación de las células previamente dañadas. Un ejemplo de efecto promotor es el que ejerce la testosterona sobre el cáncer de próstata.

- **Carcinógenos físicos:** tanto las radiaciones ionizantes como los rayos ultravioleta son capaces de lesionar, entre otras estructuras celulares, el ADN, y por tanto son potenciales carcinógenos. Los mecanismos de lesión se tratan en el capítulo 8.
- **Carcinógenos microbiológicos:** se ha demostrado que determinados virus, tanto de tipo ADN como ARN, están implicados en la carcinogénesis humana; por ejemplo, el virus del papiloma humano se relaciona con el cáncer de cuello uterino y los virus de las hepatitis B y C con el carcinoma hepatocelular. Los mecanismos de carcinogénesis varían dependiendo del virus: éste puede integrarse en el genoma de la célula infectada, modificándolo, o bien producir por sí mismo proteínas favorecedoras de la transformación neoplásica. La infección crónica por *Helicobacter pylori* se asocia con linfoma gástrico, porque sus antígenos producen una estimulación persistente de las células linfoides.

Otros factores

En tejidos con un alto grado de recambio celular, como el epitelio intestinal, o en determinadas lesiones anatomopatológicas con aumento de la proliferación celular (p. ej., cirrosis hepática) es más probable la aparición de mutaciones, ya sean espontáneas o por acción de carcinógenos. La edad avanzada también es un factor de riesgo para acumular lesiones genéticas. Por el contrario, una dieta con presencia de sustancias protectoras, como los retinoides antioxidantes, disminuiría la incidencia de cáncer.

PROGRESIÓN DEL CÁNCER

Crecimiento tumoral

Para que se produzca el crecimiento en tamaño de un tumor es necesario que las células nuevas que surgen superen en número a las células que mueren. La velocidad de crecimiento tumoral se valora en función del denominado tiempo de duplicación, o tiempo necesario para que la masa tumoral se duplique.

La aparición de nuevas células tumorales depende fundamentalmente del porcentaje de células del tumor que están dividiéndose en un determinado momento (**fracción de crecimiento**). La fracción de crecimiento se relaciona tanto con el tipo de tumor como con el momento evolutivo del cáncer. Así, las leucemias o determinados cánceres muy agresivos tienen una fracción de crecimiento muy elevada y crecen con gran rapidez, y por ello también son más sensibles a los agentes quimioterápicos que actúan sobre las células en división. Por

otra parte, la fracción de crecimiento es mayor en las fases precoces o subclínicas que en las fases más avanzadas del tumor, ya que por diversas causas (p. ej., falta de nutrientes, paso de células a la fase G0 del ciclo celular) muchas células abandonan esta fracción de crecimiento a medida que el tumor se desarrolla, y por tanto se alarga progresivamente el tiempo de duplicación tumoral. La representación gráfica de este fenómeno es una *función exponencial o gompertziana*.

En los tumores no sólo se produce una mayor entrada de células en el ciclo celular, sino que además puede prolongarse su supervivencia (p. ej., por un menor grado de apoptosis).

Angiogénesis

Las nuevas células tumorales que surgen a medida que el tumor crece deben disponer de nutrientes necesarios para su supervivencia, lo que se garantiza mediante la adquisición de la capacidad de angiogénesis por parte de las propias células. Los hechos fundamentales que caracterizan la angiogénesis son: *a)* degradación de la membrana basal de un vaso sanguíneo preexistente, que permite la migración de células endoteliales; *b)* proliferación de estas células, formando nuevos brotes vasculares, y *c)* remodelación definitiva de los neovasos, con sus correspondientes células de sostén. En este proceso actúan factores promotores de la angiogénesis, sintetizados por células tumorales y otras células (p. ej., macrófagos, células de la matriz intercelular); entre esos factores destaca el llamado *factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)*, cuya síntesis está en parte regulada por el factor de transcripción HIF, que se activa en condiciones de hipoxia (v. cap. 7). La angiogénesis se ve favorecida por el déficit de factores antiangiogénicos como la angiostatina, la endostatina o la vasculostatina.

La importancia de la angiogénesis en un tumor va más allá del simple aporte de las sustancias necesarias para su crecimiento, ya que también es necesaria para que el tumor metastatice por vía hematológica.

Invasión regional y metástasis

El proceso de invasión regional y a distancia (metástasis) se desarrolla a través de varias etapas (fig. 10-3):

- **Pérdida de adherencia celular:** para que las células tumorales puedan invadir los tejidos cercanos deben, en primer lugar, separarse unas de otras y de su entorno. Esto se consigue, por ejemplo, por un defecto de la cadherina E constituyente de las uniones intercelulares (desmosomas).
- **Paso a través de la matriz intercelular:** una vez liberadas de sus adherencias, las células tumorales se unen a constituyentes de la matriz intercelular (fi-

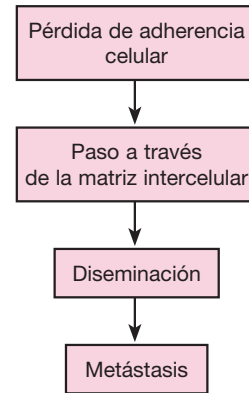


Figura 10-3 Etapas a seguir desde la invasión regional de un tumor hasta la metástasis.

bronectina, colágeno, etc.) gracias a un aumento en la expresión de integrinas o de otros receptores. Las células tumorales y las células del tejido conjuntivo, una vez han sido estimuladas por aquéllas, secretan metaloproteinasas degradantes de la matriz intercelular. La migración de las células tumorales a través de la matriz degradada se ve favorecida por la secreción de factores de motilidad por parte de las células tumorales (p. ej., factor de crecimiento hepatocitario). Una vez consumado este proceso, las células tumorales pueden alcanzar los vasos sanguíneos y los vasos linfáticos, penetrar en cavidades serosas (como el peritoneo) o llegar a otros órganos contiguos.

- **Diseminación:** los tumores de estirpe epitelial se diseminan, sobre todo, por vía linfática, mientras que los tumores de estirpe mesenquimal lo hacen preferentemente por vía sanguínea. Sólo una pequeña parte de las células liberadas a la circulación consigue llegar a otros tejidos para desarrollar metástasis, dado que son especialmente sensibles al ataque por el sistema inmune.
- **Implantes tumorales a distancia:** los agregados tumorales atraviesan la pared de los vasos del órgano en el que se implantan y posteriormente proliferan en él. Los mecanismos que determinan el órgano de asiento de las metástasis de un determinado tumor no se explican meramente por la localización anatómica de éste, y quizá intervengan factores quimiotácticos y moléculas de adhesión o factores de crecimiento específicos para un tipo tumoral concreto. Una vez asentadas, las células que formarán la metástasis crecen de acuerdo con los principios generales sobre cinética de crecimiento tumoral, pero con independencia del tumor primario, pudiendo llegar a alcanzar incluso un tamaño mayor que el de este último.

DEFENSA ANTITUMORAL

El principal mecanismo de defensa del organismo frente a los tumores es la respuesta inmune. El papel que desempeña la inmunovigilancia en el desarrollo tumoral no está totalmente establecido, ya que, si bien en individuos inmunodeprimidos aumenta la frecuencia de neoplasias, éstas son habitualmente hematológicas, pero no hay mayor incidencia de los tipos de cáncer más frecuentes. La respuesta inmune frente a los tumores es:

- **Inespecífica:** las células *natural killer* desempeñan un papel fundamental en la destrucción de células presentes en el torrente circulatorio. Su actividad es mayor frente a las células tumorales que expresan pocas moléculas HLA de clase I (v. fig. 2-2). En la lisis de las células tumorales también intervienen macrófagos activados por citocinas que secretan linfocitos T cooperadores. Finalmente, la reacción inflamatoria que acompaña al tumor provoca la liberación de citocinas proinflamatorias que intervienen en la lisis tumoral, siendo la más característica el factor de necrosis tumoral α (TNF α), que precisamente recibe su nombre por esta función.
- **Específica:** corre a cargo fundamentalmente de *linfocitos T citotóxicos*, que actúan contra células tumorales que expresan en su membrana antígenos extraños unidos a moléculas de clase I del sistema HLA (v. fig. 3-1). Estos antígenos pueden pertenecer a virus asociados a determinadas neoplasias o bien tratarse de antígenos específicos de tumores, codificados por los genes mutados. En la lisis tumoral también participan anticuerpos sintetizados en la respuesta inmune mediada por células B, que actúan, por ejemplo, por una reacción de *citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos* (ADCC).

Las células tumorales disponen de numerosos **mecanismos de evasión del sistema inmune**, como son la secreción de sustancias inmunosupresoras (p. ej., el factor β transformante del crecimiento), la selección de subclones celulares neoplásicos menos inmunógenos, la falta de expresión de moléculas coestimuladoras, con la anergia consiguiente, o la expresión de ligando de la molécula Fas, que promueve la apoptosis de linfocitos T citotóxicos.

MANIFESTACIONES DEL CÁNCER

Son muy variables y dependen no sólo del tejido en el que asienta el tumor, sino de su grado de diferenciación y de sus características funcionales.

MANIFESTACIONES INESPECÍFICAS

En general, se trata de manifestaciones propias de la reacción de fase aguda (v. cap. 2) en el contexto de la inflamación que acompaña al tumor y, por tanto, inducidas por citocinas proinflamatorias. Astenia, anorexia y pérdida progresiva de peso, que llega al adelgazamiento extremo (*caquexia*), son manifestaciones habituales de cualquier tipo de cáncer (determinados factores secretados por las células tumorales, como la bombesina, pueden contribuir a la caquexia). La fiebre puede ser un síntoma relevante en algunos tumores, como, por ejemplo, los linfomas. La inflamación que acompaña al cáncer también determina alteraciones biológicas tales como anemia inflamatoria, leucocitosis con neutrofilia y modificación de los niveles séricos de los reactantes de fase aguda.

MANIFESTACIONES DEBIDAS A LA INVASIÓN TUMORAL

Las manifestaciones producidas por el crecimiento regional del tumor son las mismas que producen sus eventuales metástasis:

- **Tumoración («bulto»):** a veces se detecta mediante la inspección física (p. ej., tumores de la piel o de los ganglios linfáticos).
- **Dolor:** lo produce la estimulación de nociceptores (p. ej., por mediadores de la inflamación) o la lesión directa de estructuras nerviosas (dolor neuropático) del órgano en el que crece el tumor.
- **Trastorno funcional:** además del órgano afectado, puede alterarse la función de tejidos colindantes o de los que comparten espacio en una determinada cavidad. Por ejemplo, el crecimiento de un tumor de la hipófisis puede producir insuficiencia hipofisaria global al comprimir el resto de la glándula, hemianopsia bitemporal por compresión del quiasma óptico o síndrome de hipertensión intracraneal si alcanza un tamaño suficientemente grande.
- **Estenosis de víscera hueca:** origina, por ejemplo, íleo mecánico, colestasis o atelectasia obstructiva.
- **Lesión de mucosas:** provoca su ulceración y la posibilidad de hemorragia o infección. Así, la hemoptisis, la melena o la hematuria constituyen datos de sospecha de cáncer.

Se habla de **tumor de origen desconocido** en presencia de una metástasis cuyo órgano de origen no es evidente, lo cual suele ser debido al pequeño tamaño del tumor primario. Este hecho es un ejemplo del crecimiento independiente que poseen las metástasis con respecto a su tumor originario.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Se incluyen en el concepto de síndrome paraneoplásico los signos y síntomas producidos por el tumor que no son consecuencia de su crecimiento, su invasión ni de la secreción de hormonas propias del tejido en el cual se han originado. Muchas veces preceden a la evidencia del cáncer; de ahí el interés de su conocimiento. Sus mecanismos de producción son muy variados, pero fundamentalmente interviene la secreción de determinadas sustancias por parte del tumor debida a la alteración genética subyacente o bien de una reacción autoinmune.

Los síndromes paraneoplásicos más frecuentes son:

- **Endocrinos:** por ejemplo, el carcinoma de células pequeñas de pulmón puede secretar múltiples sustancias, como la hormona adrenocorticotropa, que provoca un síndrome de Cushing (v. cap. 43), o la vasopresina, que produce un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (v. cap. 45).
- **Metabólicos:** muchos tipos de tumores producen una proteína relacionada con la parathormona, conocida como PTHrP, que induce hipercalcemia (hay que destacar que la hipercalcemia debida a metástasis óseas no constituye conceptualmente un síndrome paraneoplásico).
- **Neurológicos:** mecanismos de naturaleza inmune explican la aparición de un síndrome de Eaton-Lambert (v. cap. 56) en diversos tumores.
- **Hematológicos:** ciertos tumores renales o cerebelosos secretan eritropoyetina, que causa policitemia.

La liberación por parte de ciertos tumores de sustancias procoagulantes puede producir trombosis venosa superficial (tromboflebitis *migrans*) o profunda.

- **Dermatológicas:** se incluyen algunos casos de una enfermedad autoinmune denominada dermatomiositis-polimiositis.

MARCADORES TUMORALES

Se trata de sustancias sintetizadas por los tumores, que se detectan en el suero por encima de sus niveles normales. La síntesis y liberación de los marcadores tumorales se explica por una alteración del transcriptoma (v. cap.-e).

Entre los marcadores tumorales se incluyen: *a) hormonas* (p. ej., gonadotropina coriónica humana, asociada con tumores testiculares, o calcitonina en el cáncer medular de tiroides); *b) glucoproteínas* (p.ej., antígeno prostático específico [PSA] en el cáncer de próstata, CA 19-9 en el cáncer de páncreas, vías biliares o colon, y CA 125 en el cáncer de ovario), y *c) antígenos oncofetales*, que habitualmente sólo los expresan células embrionarias, entre los que destacan el antígeno carcinoembrionario (CEA) producido, por ejemplo, por cáncer de colon, páncreas, mama o estómago, y la α -fetoproteína asociada con tumores hepáticos y testiculares.

Los marcadores tumorales pueden ser de utilidad para orientar el diagnóstico del cáncer, pero su sensibilidad y especificidad son muy variables, por lo que no deben reemplazar al estudio anatomopatológico de una muestra de tejido como método fundamental para la identificación del tumor.

PUNTOS CLAVE

- Las mutaciones en el material genético de una célula son el determinante fundamental de su transformación neoplásica: dicha célula y las derivadas de ella proliferan de forma excesiva e incontrolada (proliferación clonal). A su vez, las mutaciones genéticas sucesivas en las células del clon neoplásico determinan la progresión del cáncer, concepto que incluye, además de crecimiento tumoral, la adquisición de características fenotípicas tales como angiogénesis o capacidad de invasión regional y de metastatización.
- Aparte de las mutaciones, un factor implicado en la carcinogénesis son los cambios epigenéticos, en particular el grado de metilación del ADN.
- Las principales características de los tumores malignos son: *a)* anaplasia (ausencia de diferenciación), *b)* rapidez de crecimiento y *c)* invasión regional e implantes tumorales a distancia (metástasis).
- Los principales genes afectados en el proceso de la carcinogénesis son los oncogenes, que determinan un crecimiento celular excesivo al aumentar la actividad de factores de crecimiento o de sus receptores de membrana, o bien activando mecanismos de transducción de señales, factores de transcripción y proteínas reguladoras del ciclo celular. También intervienen en la carcinogénesis genes supresores de tumores, reguladores de la apoptosis, reparadores del ADN, etc.
- Carcinógenos: factores que lesionan por sí mismos el ADN o bien acarrear una mayor susceptibilidad para el desarrollo de mutaciones, con el consiguiente riesgo de carcinogénesis. Se distinguen carcinógenos químicos (hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrosaminas, asbesto), físicos (radiaciones ionizantes) y microbiológicos (virus).
- La herencia interviene en la carcinogénesis cuando las células germinales de los progenitores presentan mutaciones que predisponen al desarrollo de cáncer, aunque para ello se requieren nuevas mutaciones en las células somáticas. Sólo se heredan alelos mutados de genes supresores de tumores o de genes reparadores del ADN, pues la presencia de mutaciones en un protooncogén hace que el feto sea inviable.
- Las células de las metástasis crecen con independencia del tumor primario, y pueden llegar a alcanzar un tamaño incluso mayor que el de aquél.
- El principal mecanismo de defensa frente a los tumores es la respuesta inmune inespecífica (sobre todo células *natural killer*) y específica (fundamentalmente linfocitos T citotóxicos).
- Síndrome paraneoplásico: signos y síntomas producidos por el tumor pero no derivados de su crecimiento, su invasión, ni de la secreción de hormonas propias del tejido del cual procede la neoplasia. Los más frecuentes son endocrinos (síndrome de Cushing), metabólicos (hipercalcemia), neurológicos (síndrome de Eaton-Lambert), hematológicos (trombosis venosa) y dermatológicos.
- Marcadores tumorales: sustancias producidas por los tumores que se detectan en el suero por encima de sus niveles normales. Su sensibilidad y especificidad son muy variables, por lo que no sirven para establecer un diagnóstico certero de cáncer.

PATOLOGÍA DEL ESÓFAGO

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

ALTERACIONES DEL TRÁNSITO ESOFÁGICO

Retraso de la deglución
Reflujo gastroesofágico

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Las exploraciones complementarias útiles para el estudio de la patología esofágica se desglosan en:

- **Pruebas funcionales:** mediante la *manometría* se valora la capacidad propulsiva del esófago y el tono de los esfínteres esofágicos al paso de la onda deglutoria (fig. 11-1). La *pHmetría esofágica* o medición del pH intraesofágico durante 24 h, es la prueba más precisa para determinar la eficacia de los mecanismos antirreflujo gastroesofágico.
- **Estudios morfológicos:** la *radiología con contraste baritado* administrado por vía oral proporciona información sobre la luz y la pared del esófago y, asimismo, permite detectar una eventual compresión extrínseca del órgano. La *endoscopia esofágica* es la técnica indicada para evaluar el aspecto de la mucosa y, eventualmente, obtener biopsias de lesiones a ese nivel. Aunque su uso está menos extendido, la *ultrasonografía endoscópica* es muy útil para el estudio de lesiones submucosas esofágicas.

ALTERACIONES DEL TRÁNSITO ESOFÁGICO

La deglución, o tránsito del bolo alimenticio hasta el estómago, puede alterarse por un retraso en su fase orofaríngea, previa a la esofágica, o en la propia fase esofágica, o bien porque exista un reflujo gastroesofágico.

RETRASO DE LA DEGLUCIÓN

Alteraciones de la fase orofaríngea

Cabe diferenciar:

- **Estenosis u obstrucción de las cavidades bucal o faríngea:** la ejercen, por ejemplo, los tumores localizados en dichas regiones.
- **Trastorno de la motilidad faríngea:** lo habitual es que su origen sea un trastorno del reflejo de la deglución, como consecuencia de una lesión localizada en el centro bulbar de la deglución, en los pares craneales efectores del reflejo, en la unión neuromuscular o en la musculatura de la faringe (p. ej., en la dermatomiositis-polimiositis, que es una enfermedad inflamatoria sistémica de los músculos estriados). La disfunción del músculo cricofaríngeo, principal componente del esfínter esofágico superior, es otra circunstancia que puede alterar la fase orofaríngea de la deglución.

Alteraciones de la fase esofágica

Se distinguen las posibilidades siguientes:

- **Estenosis u obstrucción de la luz del esófago:** el obstáculo mecánico del tránsito puede ser: *a) intraluminal* (p. ej., cuerpo extraño deglutido); *b) intramural*, por ejemplo, neoplasia, estenosis inflamatoria y membranas o anillos constituidos por epitelio mucoso esofágico, que protruyen como un diafragma en la luz del esófago o adoptan una disposición circunferencial, respectivamente, y *c) extrínseco*, causado, por ejemplo, por una masa mediastínica que comprima la pared esofágica o por un divertículo esofágico, que es una dilatación sacular de la pared que, al llenarse de material deglutido, pende de su cuello y comprime el esófago de fuera adentro. Es clásica la asociación con ferropenia de la membrana localizada cerca del esfínter esofágico superior, lo que constitu-

ye el raro *síndrome de Plummer-Vinson* o de *Patter-son-Kelly*.

- **Trastorno de la motilidad esofágica:** puede tratarse de una disfunción neuropática o miopática. La *disfunción miopática* consiste en un defecto de la capacidad contráctil del esófago. Generalmente es secundaria a una enfermedad sistémica que daña, entre otros órganos, la musculatura esofágica; así, la musculatura estriada, propia del tercio superior del esófago, se inflama en la dermatomiositis-polimiositis, mientras que la musculatura lisa de los dos tercios inferiores del esófago es reemplazada por tejido conjuntivo en la esclerodermia. Los dos ejemplos típicos de *disfunción neuropática* son la *acalasia* y el *espasmo esofágico difuso*.

La *acalasia* se caracteriza porque, durante la deglución, no se relaja el esfínter esofágico inferior y, además, el cuerpo del esófago presenta una actividad peristáltica muy reducida (fig. 11-1); en consecuencia, se produce una retención del material deglutido, con la consiguiente dilatación del esófago, alteración que se conoce como *megaesófago*. El defecto subyacente en la *acalasia* es la pérdida de neuronas del plexo mientérico de Auerbach, lo que condiciona una disminución de los neurotransmisores que intervienen en la relaja-

ción del esfínter esofágico inferior (óxido nítrico y péptido intestinal vasoactivo) y de la acetilcolina, que promueve la contracción del cuerpo esofágico. Una prueba indirecta de la carencia de inervación colinérgica del esófago es el fenómeno denominado «hipersensibilidad por denervación»: al estar denervado el músculo, aumenta el número y la afinidad de los receptores de acetilcolina en la fibra muscular, por lo que la administración de un agente colinérgico comporta una respuesta contráctil exagerada del cuerpo esofágico, en forma de potentes contracciones peristálticas. Entre las causas de la *acalasia*, se han invocado factores genéticos, infecciosos o inmunes (p. ej., anticuerpos dirigidos frente a determinadas estructuras de las neuronas del plexo mientérico).

En el *espasmo esofágico difuso* (fig. 11-1) aparecen al mismo tiempo varias contracciones potentes y duraderas que no sólo carecen de efecto propulsor, sino que además estrechan la luz del esófago. Se desconoce su causa, aunque el espasmo esofágico debe estar en relación con la *acalasia*, ya que es frecuente la transición de un proceso al otro y, además, en la denominada *acalasia «enérgica»* coexisten el espasmo del cuerpo esofágico y la falta de relajación del esfínter esofágico inferior.

www.siempre-medicina.com

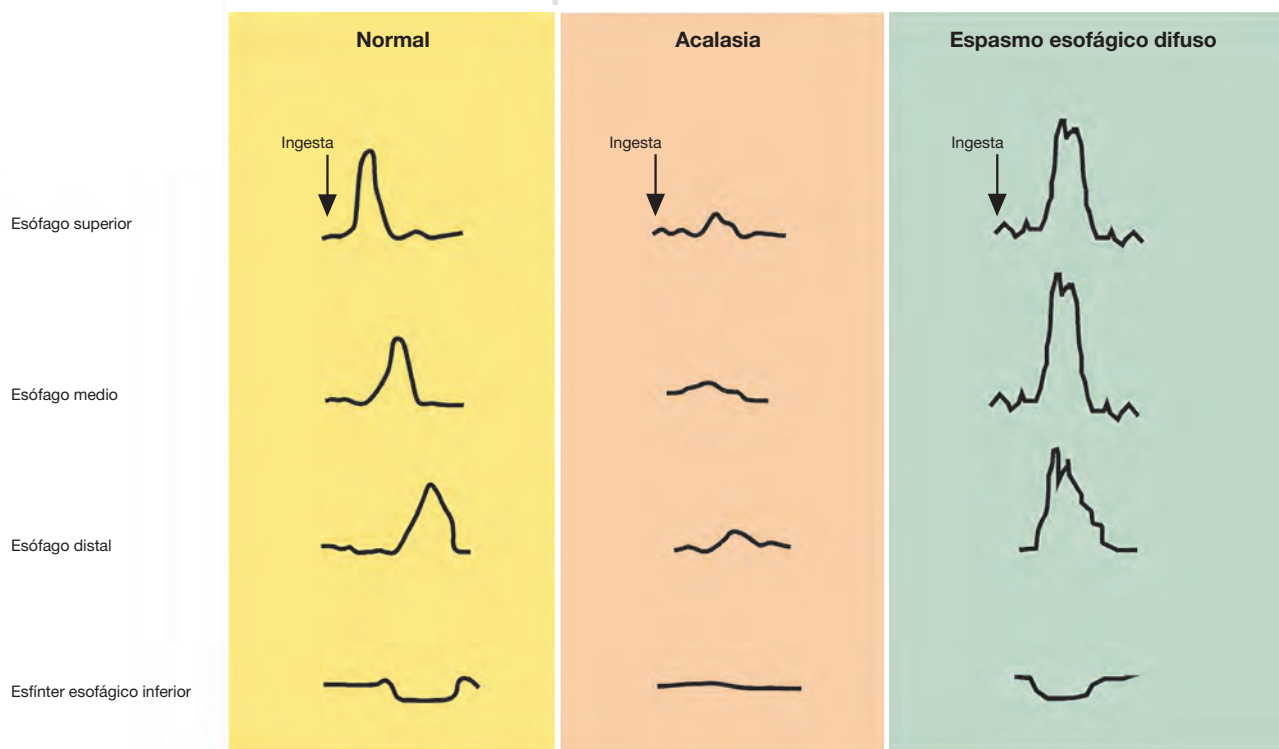


Figura 11-1 Motilidad esofágica determinada mediante manometría. *Normal*: tras la ingesta se genera una onda peristáltica que progresa a lo largo del esófago y coincide con la relajación del esfínter esofágico inferior. *Acalasia*: ondas peristálticas de pequeña amplitud y ausencia de relajación del esfínter esofágico inferior. *Espasmo esofágico difuso*: ondas peristálticas simultáneas de gran amplitud y mayor duración de lo normal.

Manifestaciones

Entre las manifestaciones del retraso de la deglución, la más común es la *disfagia*, que es una sensación molesta de detención del material deglutido; no debe ser confundida con el bolo esofágico o «globo histérico», una sensación de nudo o de ocupación en la garganta no relacionada con el acto de deglutir, el cual, por otra parte, se desarrolla con normalidad. Se usa el término *odinofagia* para referirse a la deglución dolorosa, cuya causa suele ser una lesión inflamatoria (sobre todo las infecciones por *Candida* spp. y virus) o tumoral del esófago; aunque es posible que se asocien odinofagia y disfagia, ambas manifestaciones pueden presentarse por separado. Es interesante conocer algunos detalles que orientan hacia el origen concreto de la disfagia:

- La disfagia de origen orofaríngeo aparece nada más iniciarse la deglución, se localiza en la garganta y puede acompañarse de regurgitación nasal del material ingerido, atragantamiento y aspiración traqueobronquial (paso a las vías respiratorias del material ingerido).
- La disfagia de origen esofágico se presenta unos segundos después de tragar, y el enfermo la refiere sobre la región supraesternal o retroesternal alta, media o baja, dependiendo de dónde se ubique el obstáculo; no obstante, cuando éste se localiza en la porción inferior del esófago, la disfagia puede percibirse tanto en la base del cuello como en la región xifoidea.
- Un obstáculo mecánico del tránsito esofágico que crece de forma lenta (p. ej., cáncer) origina primero disfagia para sólidos y, más adelante, también aparece al ingerir líquidos. En los trastornos motores la disfagia es, desde el principio, tanto para sólidos como para líquidos, y en el espasmo esofágico difuso aparece de forma brusca e inesperada, es decir, sólo en algunos actos deglutorios.

Otra manifestación, aunque inconstante, de los trastornos de la deglución es el *dolor centrotorácico*, que acostumbra a desencadenarse por la ingesta de un bolo alimenticio voluminoso o de bebidas muy frías; es un síntoma más común en las disfunciones motoras, especialmente en el espasmo esofágico difuso. Por sus características de dolor constrictivo y por su irradiación hacia el cuello, los hombros y los brazos, a veces se confunde con el dolor de la isquemia miocárdica (v. cap. 28).

Cuando se retiene y acumula en el esófago una cantidad importante de material, como ocurre en la acalasia o en los divertículos grandes, puede presentarse *regurgitación no ácida*, que consiste en el desplazamiento de contenido esofágico hacia la garganta o la boca y, a veces, a las vías aéreas. La regurgitación aparece preferen-

temente en decúbito (por efecto de la fuerza de gravedad), no está precedida de náuseas y se asocia con halitosis («mal aliento») pútrida por la descomposición de los alimentos retenidos.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Hay que recordar que, si bien existen mecanismos (p. ej., pinza diafragmática y tono del esfínter esofágico inferior) que impiden el reflujo al esófago de contenido procedente de la cavidad gástrica (p. ej., ácido clorhídrico, pepsina), es normal un cierto grado de reflujo gastroesofágico, que suelen contrarrestar los mecanismos de aclaramiento esofágico (persistaltismo del esófago, arrastre y tampón ejercidos por la saliva, acción de la fuerza de la gravedad). El reflujo se considera patológico cuando se acompaña de síntomas y signos, y en esa situación se utiliza también la expresión **enfermedad por reflujo gastroesofágico**. Su origen es un fallo de los mecanismos antirreflujo, ya sea un defecto de la pinza diafragmática, como ocurre en la hernia de hiato (introducción del polo superior del estómago en el tórax a través del hiato esofágico del diafragma), o un descenso de tono del esfínter esofágico inferior por acción de tóxicos como el alcohol, ciertos fármacos o progesterona durante el embarazo.

Manifestaciones

La manifestación más característica del reflujo gastroesofágico es la *pirosis*, una sensación de quemazón que asciende desde el epigastrio hasta el cuello y la garganta, pasando por la zona retroesternal. La pirosis es más intensa después de las comidas y en posición de decúbito (defecto del aclaramiento esofágico vinculado a la fuerza de la gravedad); en su génesis interviene la irritación de los nervios sensitivos de las capas profundas del epitelio esofágico por el ácido refluído del estómago.

El reflujo gastroesofágico a veces condiciona una verdadera *regurgitación ácida* hasta la boca. Asimismo, también propicia la aparición de *tos* y *broncoespasmo*, ya sea a consecuencia de la acción irritativa ejercida directamente sobre la mucosa respiratoria por el contenido gástrico que accede al árbol bronquial en forma de microaspiraciones, o bien por un mecanismo reflejo vagal desencadenado por la presencia de ácido en el esófago. También puede presentarse *dolor centrotorácico*, de características similares al de la isquemia miocárdica, aunque no es infrecuente la asociación de patología coronaria y reflujo gastroesofágico.

La inflamación erosiva de la mucosa y submucosa esofágicas próximas al esfínter esofágico inferior, debida a la acción irritativa del contenido gástrico (**esofagitis por reflujo**), puede estenotar la luz del esófago, con la

consiguiente *disfagia*, o bien manifestarse por sangrado oculto y *anemia ferropénica*. A veces, el reflujo se acompaña de la sustitución de epitelio escamoso del esófago por epitelio columnar de tipo intestinal (metaplasia in-

testinal); esta alteración se conoce como «*esófago de Barrett*», que es proclive a la ulceración y es una lesión premaligna, por lo que puede evolucionar hacia el cáncer de esófago.

PUNTOS CLAVE

- El retraso de la deglución puede ser debido a un obstáculo mecánico intraluminal, intramural extrínseco, o bien a un defecto de la motilidad por disfunción miopática o neuropática. Un ejemplo relevante de disfunción neuropática es la *acalasia*, que se caracteriza porque, al deglutir, el esfínter esofágico inferior permanece contraído y el cuerpo del esófago presenta una actividad peristáltica escasa; por ello el material deglutido se retiene y acumula en el esófago y determina una dilatación progresiva de éste (*megaesófago*).
- **Disfagia:** sensación molesta de detención del material ingerido, como consecuencia de un defecto de la deglución. La disfagia debida a un trastorno de la motilidad aparece al ingerir tanto sólidos como líquidos; la disfagia de origen mecánico suele ser primero para sólidos y luego para líquidos.
- **Odinofagia:** deglución dolorosa, que puede acompañarse o no de disfagia.
- **Enfermedad por reflujo gastroesofágico:** conjunto de manifestaciones producidas por contenido gástrico (ácido clorhídrico, pepsina) refluído al esófago; una causa frecuente es la *hernia de hiato*. Cursa con *pirosis*, sobre todo después de las comidas y al adoptar la posición de decúbito, disfagia y sangrado oculto. Puede acompañarse de *metaplasia intestinal* («*esófago de Barrett*»), que por ser una lesión premaligna puede evolucionar hacia el cáncer de esófago.

www.siempre-medicina.com

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

ALTERACIONES DEL TRÁNSITO GASTRODUODENAL

Vómito

Retraso del vaciamiento gástrico

Aceleración del vaciamiento gástrico

ALTERACIONES DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA

Hiposecreción ácida

Hipersecreción ácida

Dispepsia

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Las principales **pruebas funcionales** utilizadas en el estudio de la patología gastroduodenal son:

- **Evaluación de la motilidad gástrica:** se dispone de métodos isotópicos que valoran el tránsito gastroduodenal (vaciamiento gástrico) de sólidos y líquidos marcados, pero se trata de técnicas cuyo uso no es habitual en la práctica clínica.
- **Análisis de la secreción gástrica:** se determina el rendimiento ácido del estómago (*quimismo gástrico*). Inicialmente se mide la acidez del jugo gástrico obtenido en ayunas mediante aspiración a través de una sonda; a este valor se le denomina secreción ácida basal (BAO). A continuación se estudia la máxima capacidad secretora de ácido, administrando un estimulante de la secreción ácida gástrica (generalmente pentagastrina) y analizando posteriormente varias muestras del jugo gástrico secretado durante un determinado período de tiempo. La cantidad total de áci-

do secretada durante la prueba se denomina secreción ácida máxima (MAO), y la secreción más alta alcanzada durante el período del estudio se expresa como pico de máxima secreción (PAO). En algunas circunstancias es útil determinar los niveles séricos de gastrina y pepsinógeno.

Entre los **estudios morfológicos** se incluyen la *radiología con contraste baritado* administrado por vía oral y, sobre todo, el *examen endoscópico*, que además permite la realización de biopsias de las lesiones observadas.

Dada su implicación en la patología gastroduodenal, es habitual realizar un **estudio de la infección por *Helicobacter pylori***. Se puede detectar su presencia en este tramo digestivo mediante tinciones especiales realizadas en una muestra de mucosa obtenida por biopsia. También es posible sospechar una infección por dicha bacteria utilizando pruebas incruentas, basadas en la capacidad de *Helicobacter pylori* para producir ureasa; para ello se administra al paciente urea marcada con ^{14}C , y la ureasa desdobra la urea en amoníaco y CO_2 , que se mide en el aire espirado.

ALTERACIONES DEL TRÁNSITO GASTRODUODENAL

VÓMITO

El vómito es la expulsión brusca y forzada por la boca de contenido gástrico o intestinal, precedida habitualmente de náuseas (sensación desagradable referida al abdomen y al cuello). El fenómeno motor determinante del vómito es el aumento de la presión intraabdominal generado por las contracciones de los músculos de la pared del abdomen y del diafragma; también intervienen contracciones retrógradas de los primeros tramos del intestino delgado, que impulsan hacia el estómago el contenido del duodeno, y a veces contracciones antipe-

ristálticas del esófago. Cuando las contracciones musculares no son suficientes para producir la expulsión se habla de «arcadas». La elevación del velo del paladar y el cierre de la glotis impiden el paso del material expulsado hacia las fosas nasales o las vías aéreas inferiores.

La actividad motora mencionada la desencadenan impulsos que tienen su origen en el **centro del vómito**, localizado en la porción dorsal de la formación reticular del bulbo. A su vez, dicho centro puede estimularse por impulsos nerviosos de origen variado (fig. 12-1):

- **Tubo digestivo, peritoneo, vías biliares y urinarias y otras vísceras:** los impulsos surgen al ser estimulados mecanorreceptores sensibles a la distensión de la pared visceral (p. ej., en la obstrucción del tracto de salida gastroduodenal y en el íleo), o quimiorreceptores sensibles a algunos productos generados en la inflamación, como ocurre en la gastroenteritis y la peritonitis. El centro del vómito también se estimula por su compresión mecánica (en el síndrome de hipertensión intracraneal) o por influencias procedentes de la corteza cerebral (vómitos desencadenados por estímulos psíquicos, como es el caso en la anorexia nerviosa) o del sistema vestibular.
- **Zona «gatillo»:** ésta se localiza en el área postrema del extremo caudal del IV ventrículo, y está constituida por quimiorreceptores sensibles a estímulos químicos de procedencia exógena (p. ej., vómito inducido por digital, antineoplásicos, morfina, toxinas bacterianas, etc.) o endógena (p. ej., vómito asociado con cetoacidosis diabética).

Aunque el vómito cumple una función protectora del organismo como forma de eliminar agentes infecciosos o tóxicos que ingresan por vía digestiva, también puede tener consecuencias patológicas, tales como alteraciones hidroelectrolíticas (hiponatremia e hipocaliemia) y del equilibrio acidobásico (alcalosis metabólica), neumonía por aspiración (paso de material hacia las vías aéreas por un defecto del cierre de la glotis en pacientes con trastornos de la deglución o en estado de coma) y

desgarros superficiales de la mucosa de la unión esofagogastrica (*síndrome de Mallory-Weiss*) si el esfuerzo requerido para vomitar es intenso.

RETRASO DEL VACIAMIENTO GÁSTRICO

El vaciamiento gástrico puede enlentecerse porque exista una estenosis u obstrucción de la luz digestiva, o bien como consecuencia de un trastorno primario de la motilidad gastroduodenal.

La **estenosis u obstrucción** puede afectar tanto a la luz del píloro como a la región duodenal próxima al mismo; por ello, aunque esta situación se denomina habitualmente *estenosis pilórica*, es más apropiado calificarla, de forma genérica, como *obstrucción del tracto de salida gastroduodenal*. Generalmente el obstáculo mecánico es *intramural*; son ejemplos de ello el edema que rodea la úlcera gástrica prepilórica y la úlcera duodenal, la cicatriz retráctil que se produce tras la curación de éstas, el carcinoma gástrico y, en el niño, la hipertrofia congénita de la musculatura pilórica. También es posible un obstáculo *extrínseco* que actúe comprimiendo el tracto gastroduodenal (p. ej., cáncer de páncreas).

El defecto del vaciamiento gástrico debido a un **trastorno de la motilidad gástrica** también recibe el nombre de **gastroparesia**; cuando se instaura de forma brusca, se conoce como dilatación aguda del estómago. El trastorno puede tener un origen miopático, neuropático, extra-digestivo o desconocido (gastroparesia idiopática):

- **Disfunción miopática:** supone un defecto de la capacidad contráctil de la musculatura de la pared gástrica; la causa más característica es la esclerodermia debido a la infiltración parietal por tejido conjuntivo que la caracteriza.
- **Disfunción neuropática:** es lo que acontece, por ejemplo, después de una vagotomía, en el contexto de una disautonomía (p. ej., neuropatía diabética) o al administrar fármacos anticolinérgicos y opiáceos. En todas estas situaciones el estímulo colinérgico es deficiente, lo que, entre otras consecuencias, acarrea una

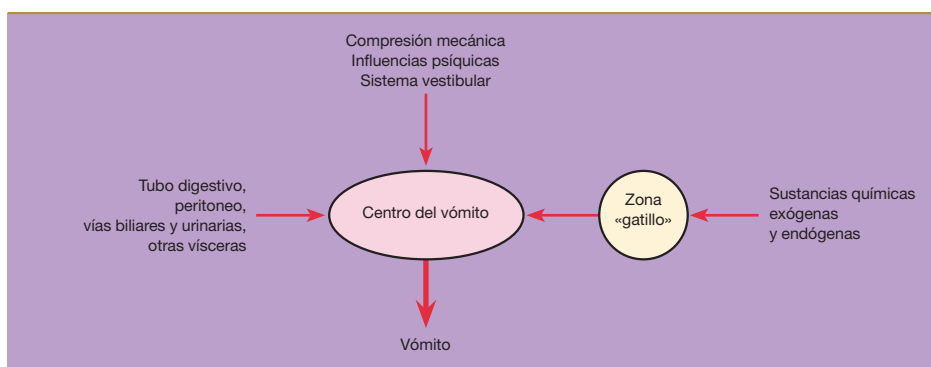


Figura 12-1 Mecanismos del vómito.

menor excitabilidad neuromuscular gastroduodenal y una dificultad para generar la espiga del potencial de acción transmembrana de la fibra muscular lisa, con el consiguiente trastorno de su contracción (fig. 12-2).

- **Disfunción de origen extradigestivo:** la hipocalcemia y la hipercalcemia condicionan una menor excitabilidad neuromuscular gastroduodenal por el mismo mecanismo eléctrico que la disfunción neuropática.

La gastroparesia de larga evolución propicia el desarrollo de concreciones de productos vegetales retenidos en el estómago, que se conocen como *fitobezoares*, que asimismo pueden obstruir el tracto de salida gastroduodenal.

Manifestaciones

El vaciamiento defectuoso del estómago produce una acumulación de material (alimentos, líquidos ingeridos y secretados) en la cavidad gástrica, lo que distiende su pared. Y dicha distensión propicia una serie de fenómenos motores y secretores, con sus manifestaciones correspondientes:

- **Fenómenos motores:** en la obstrucción del tracto de salida gastroduodenal es posible que la distensión desencadene inicialmente un hiperperistaltismo gástrico «de lucha» contra el obstáculo (puede incluso llegar a vencerse el obstáculo y normalizarse el tránsito) que se traduce por *dolor epigástrico cólico* (intermitente) y de tipo visceral (v. cap. 59). Posteriormente se instaura un hipoperistaltismo. En la gastroparesia existe un defecto constante de la actividad peristáltica.
- **Fenómenos secretores:** aumenta la secreción gástrica, lo cual, junto con el material retenido, hace que el volumen acumulado en la cavidad del estómago se incremente de forma progresiva y que la distensión sea cada vez mayor, lo que propicia una secreción más intensa todavía, creándose así un círculo vicioso. Se manifiesta por *dolor abdominal continuo* y *tensivo*, y sobre todo por los denominados *vómitos de retención*, con las siguientes características: *a)* tardíos, lo que significa que contienen alimentos no digeridos cuya ingesta puede haberse realizado en los días previos; *b)* copiosos, por el cúmulo de alimentos y líquidos, y *c)* malolientes debido a la eventual proliferación bacteriana. Los vómitos pueden

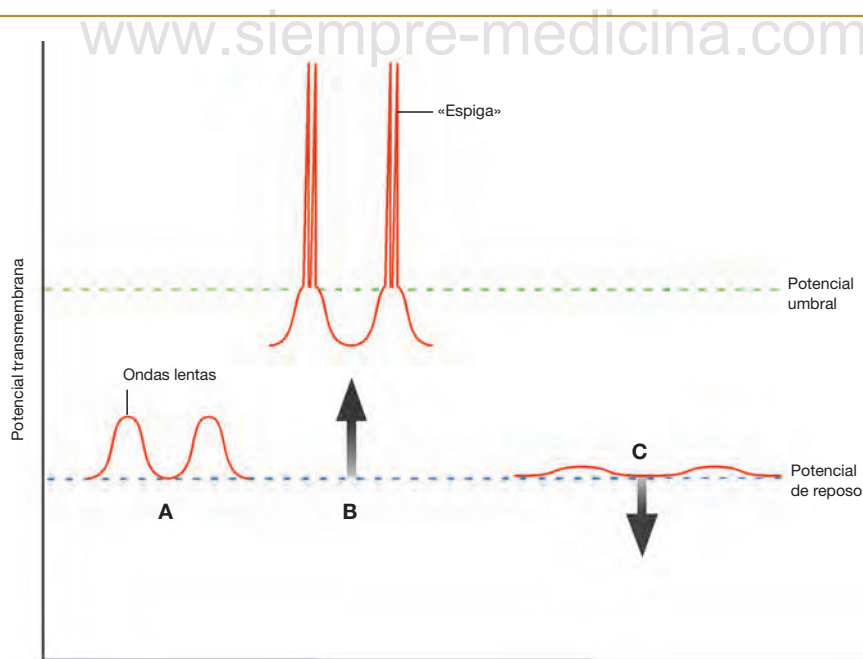


Figura 12-2 Potencial transmembrana de la fibra muscular gástrica o intestinal. Tanto en la pared del antro gástrico como del tracto intestinal existe una actividad mioeléctrica basal, constituida por ondas lentas que carecen de efecto contráctil; se trata de pequeñas oscilaciones del potencial de reposo transmembrana (despolarizaciones parciales) (A) que se generan en las células intersticiales de Cajal, y desde ellas se transmiten a las fibras musculares lisas adyacentes. Este estado de despolarización parcial del músculo liso es una condición necesaria para que, al recibir un estímulo, se produzca la despolarización completa de la fibra muscular y la consiguiente generación del potencial de acción transmembrana (denominado *spike* o «espiga» en razón de su configuración), que es el determinante final de la contracción muscular. La distensión de la pared digestiva y el estímulo colinérgico acercan el potencial de reposo al potencial umbral, facilitando la despolarización (B), mientras que un defecto de estímulo colinérgico o exceso de estímulo adrenérgico, así como la hipocalcemia y la hipercalcemia, alejan el potencial de reposo del potencial umbral y, además, inhiben la generación de la espiga (C).

llegar a ocasionar *deshidratación* y *alcalosis metabólica*.

El examen radiológico con contraste baritado permite observar un estómago dilatado con gran contenido líquido y alimentario y carente de peristalsis.

ACELERACIÓN DEL VACIAMIENTO GÁSTRICO

La aceleración del vaciamiento gástrico es un fenómeno eventualmente asociado con la úlcera duodenal. Sin embargo, donde tiene especial relevancia es en el contexto de resecciones quirúrgicas que promueven el vaciamiento rápido del contenido gástrico en el duodeno o el yeyuno (p. ej., la resección del antro gástrico combinada con anastomosis gastroyeyunal). En este caso, las manifestaciones se engloban bajo la denominación de **síndrome de dumping** (*dump*: vaciar de golpe); y según el tiempo transcurrido entre la ingesta de alimento y el inicio de los síntomas, se distinguen el *dumping* precoz y el tardío:

- **Dumping precoz** (30 primeros minutos posprandiales): aparece distensión abdominal y sensación de plenitud debidos al acceso brusco del contenido gástrico al intestino. Y junto a esto se presenta hipotensión arterial, palidez cutánea, palpitaciones y sudación; son manifestaciones que se atribuyen a una hiperactividad del sistema nervioso simpático ante la disminución de volumen intravascular (la hiperosmolalidad del material intraluminal provoca la sustracción de agua del compartimento vascular), así como a la liberación de péptidos gastrointestinales con acción vasoactiva.
- **Dumping tardío** (2-3 h después de ingerir alimentos): los síntomas son los propios de una hipoglucemia secundaria a la secreción excesiva e inapropiada de insulina; este hiperinsulinismo es la respuesta a la hiperglucemia que produce la absorción rápida de la glucosa que accede bruscamente al intestino.

ALTERACIONES DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA

Se concretan en el estudio de la hiposecreción e hipersecreción ácidas.

HIPOSECRECIÓN ÁCIDA

La hiposecreción ácida traduce la existencia de una atrofia de las glándulas de la mucosa gástrica debido a la inflamación crónica de dichas estructuras. Por ello, ambos hallazgos histológicos (inflamación y atrofia) se integran en el concepto de lo que conocemos como **gastritis**

crónica atrófica, de la cual se distinguen dos variedades:

- **Atrofia gástrica fúndica**: la atrofia afecta a la mucosa del fundus y del cuerpo gástrico, preservando el antro. En su génesis deben intervenir factores inmunológicos, dada la alta frecuencia con la que se detectan anticuerpos dirigidos contra las células parietales de la mucosa gástrica. La pérdida de las células parietales tiene dos consecuencias: *a)* hipoacidez extrema (*aquilia*), tanto en condiciones basales como al administrar pentagastrina (los valores de BAO y MAO son similares), y *b)* menor síntesis de factor intrínseco, lo cual, junto con la presencia de anticuerpos circulantes dirigidos contra dicho factor, determina un defecto de absorción de cobalamina en el íleon terminal (v. fig. 13-8), un descenso de sus niveles circulantes y la posible aparición de una anemia megaloblástica, también denominada *anemia perniciosa* (v. cap. 36).
- **Atrofia gástrica difusa**: se asocia con infección por *Helicobacter pylori*, que coloniza múltiples zonas del estómago; al estar afectada la mucosa del antro, disminuye la secreción de gastrina por las células G, lo que contribuye a la hipoacidez. A pesar de la hipoacidez, existe una mayor incidencia de *úlcera gástrica* debido a la propia acción citotóxica del microorganismo. Sobre la gastritis atrófica pueden desarrollarse focos de metaplasia intestinal (sustitución de mucosa gástrica por mucosa de tipo intestinal), que es una lesión premaligna, es decir, con posible evolución hacia un *cáncer gástrico*.

HIPERSECRECIÓN ÁCIDA

Las causas y mecanismos más importantes son:

- **Hipersecreción de gastrina e infección por *Helicobacter pylori***: el agente infeccioso propicia una mayor síntesis de gastrina por las células G del antro, ya sea colonizando y actuando directamente sobre ellas, o bien de forma indirecta, inhibiendo la síntesis de somatostatina por las células D antrales (recordemos que la somatostatina es una hormona inhibidora de la secreción de gastrina). El acceso de jugo gástrico con un alto grado de acidez al duodeno promueve el desarrollo de áreas de metaplasia gástrica (reemplazamiento de mucosa duodenal por mucosa gástrica), en las que coloniza fácilmente *Helicobacter pylori*; la coexistencia de hiperacidez en el duodeno y de la acción citotóxica de *Helicobacter pylori* da como resultado el desarrollo de una *úlcera duodenal*.
- **Gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison)**: se trata de un tumor, generalmente localizado en el páncreas,

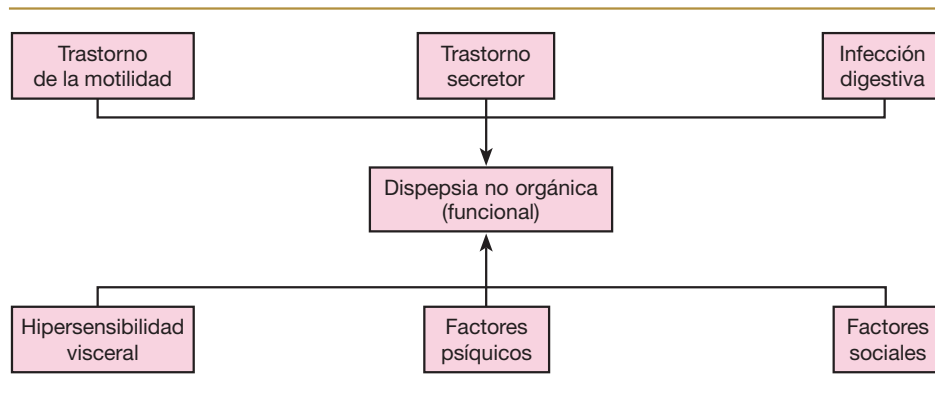


Figura 12-3 Factores que intervienen en la dispepsia no orgánica, o funcional.

que secreta gastrina de forma autónoma. Como la secreción de gastrina es continua, las células parietales gástricas se encuentran permanentemente estimuladas, de forma que se eleva el valor de BAO, alcanzando niveles cercanos al de MAO. La consecuencia más trascendente de la hiperacidez es la aparición de *úlceras múltiples y recidivantes*, gástricas, duodenales e incluso de localización atípica como, por ejemplo, el yeyuno, ya que el exceso de gastrina provoca un vaciamiento gástrico rápido y favorece así el acceso de ácido clorhídrico a regiones distales del tubo digestivo. Además, puede presentarse un *síndrome de maldigestión-malabsorción* (v. cap. 13); y de hecho, una de las manifestaciones de éste, la diarrea, puede ser a veces el síntoma inicial más llamativo del síndrome de Zollinger-Ellison.

Existen otras circunstancias que se acompañan de hipersecreción ácida, pero ésta tiene menor trascendencia. Son ejemplos la obstrucción del tracto de salida gastroduodenal (véase antes), el hiperparatiroidismo (el mecanismo de la hipersecreción ácida no se conoce exactamente) y la insuficiencia renal (aumenta la gastrina circulante porque falla su degradación en el riñón).

DISPEPSIA

El término proviene de las palabras griegas *dys* (malo o difícil) y *pepsis* (digestión), y por tanto su significado etimológico es «mala digestión». No hay que confundir

este concepto con el de maldigestión, que es un término usado en el lenguaje médico habitual para referirse específicamente a los trastornos concretos de la digestión enzimática de los nutrientes (síndrome de maldigestión-malabsorción).

Si impreciso es el término dispepsia, tampoco es más concreta su delimitación, a pesar de que es un problema muy frecuente en la práctica médica. Se considera que un paciente tiene dispepsia cuando presenta «*molessias*» referidas al *hemiabdomen superior*, tales como dolor o ardor epigástricos, pirosis, náuseas, saciedad precoz, flatulencia o distensión abdominal alta; estos síntomas suelen combinarse de diversas formas, y aunque no están necesariamente relacionados con la ingesta, ésta sí suele exacerbarlos.

El trasfondo de la dispepsia puede ser orgánico o no. Las causas más frecuentes de **dispepsia orgánica** son la úlcera gastroduodenal, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el cáncer gástrico; otras posibilidades son los fármacos y el alcohol. No se conocen los mecanismos de la **dispepsia no orgánica (funcional)**; como se resume en la figura 12-3, pueden intervenir alteraciones de la motilidad (p. ej., retraso del vaciamiento gástrico), de la secreción ácida o infecciones digestivas (p. ej., virus y *Helicobacter pylori*). También es posible que el individuo tenga una percepción anómala del funcionamiento normal del tracto gastroduodenal debido a alteraciones de la sensibilidad visceral (p. ej., mayor sensibilidad al ácido clorhídrico o las grasas, hipersensibilidad de los receptores nociceptivos a la distensión), factores psíquicos, sociales, etc.

PUNTOS CLAVE

- El centro del vómito se estimula directamente por impulsos nerviosos procedentes de diversas vísceras y del peritoneo, y por compresión mecánica del mismo o influencias psíquicas u originadas en el sistema vestibular. El estímulo indirecto del centro del vómito procede de una zona «gatillo» próxima a él, sensible a diversas influencias químicas (medicamentos, tóxicos, etc.)
- El retraso del vaciamiento gástrico se debe a un obstáculo mecánico (obstrucción del tracto de salida gastroduodenal o estenosis pilórica), o a un defecto de la motilidad (gastroparesia) por disfunción miopática, neuropática o de causa extradigestiva. Una manifestación destacada de estos trastornos son los vómitos de retención.
- La aceleración del vaciamiento gástrico puede cursar con el síndrome de *dumping*.
- La hiposecreción ácida es el resultado de una gastritis crónica atrófica. La atrofia del fundus y cuerpo gástricos cursa con hipoacidez extrema (aquilia) y anemia perniciosa por déficit de cobalamina. La atrofia gástrica difusa se asocia con una infección por *Helicobacter pylori*, microorganismo que ejerce una acción citotóxica local, propicia la aparición de úlcera gástrica y predispone al desarrollo de metaplasia intestinal, una lesión premaligna que precede al desarrollo de cáncer gástrico.
- La hipersecreción ácida traduce una hipersecreción de gastrina; puede deberse a una infección por *Helicobacter pylori*, que predispone al desarrollo de úlcera duodenal, o bien ser de carácter autónomo (síndrome de Zollinger-Ellison), que cursa con úlceras digestivas recidivantes de localización diversa.
- Dispepsia es la presencia de «molestias» referidas al hemiabdomen superior, como dolor o ardor epigástricos, pirosis, náuseas, saciedad precoz, flatulencia o distensión abdominal alta. Su origen puede ser orgánico (un trastorno del tracto digestivo superior) o funcional.

www.siempre-medicina.com

PATOLOGÍA DEL INTESTINO

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

ALTERACIONES DEL TRÁNSITO INTESTINAL

Estreñimiento

Íleo

Síndrome del intestino irritable

ALTERACIONES DE LA ABSORCIÓN Y SECRECIÓN INTESTINAL DE AGUA Y ELECTRÓLITOS

Diarrea osmótica

Diarrea secretora

Diarrea exudativa (inflamatoria)

Diarrea motora

Consecuencias sistémicas de la diarrea

SÍNDROME DE MALDIGESTIÓN-MALABSORCIÓN

Alteración de la etapa pancreática

Alteración de la etapa biliar

Alteración de la etapa mucosa

Alteración de la etapa de transporte

Manifestaciones

Exploraciones complementarias

zando mediante radiografías seriadas del abdomen la progresión por los diferentes segmentos del colon de determinadas sustancias radiopacas).

- *Estudio de la digestión-absorción intestinal:* la descripción e interpretación de las pruebas correspondientes se realiza más adelante, al estudiar el síndrome de maldigestión-malabsorción

Entre los **estudios morfológicos**, se incluyen la *radiología simple de abdomen* y con *contraste baritado* administrado por vía oral, y el *examen endoscópico* (lo más habitual es la rectoscopia y la colonoscopia) que, además, permite la realización de biopsias. La obtención de muestras de intestino delgado se realiza haciendo llegar a dicho tramo digestivo sondas especiales que se introducen por la boca.

Otras **exploraciones complementarias** habituales para estudiar la patología del intestino son el *examen microscópico de las heces*, valorando la presencia en ellas de leucocitos polinucleares o de parásitos, o el cultivo de una muestra fecal (*coprocultivo*), que permite identificar microorganismos causantes de infecciones intestinales. También tiene utilidad la determinación de *sangre oculta en las heces* mediante métodos radioisotópicos consistentes en reinyectar hematíes del paciente marcados con ^{51}Cr y medir posteriormente la radiactividad fecal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Las **pruebas funcionales** más útiles en el contexto de la patología intestinal son:

- *Estudio de la motilidad del intestino:* se lleva a cabo por métodos directos, como la manometría, o indirectos (p. ej., el tránsito colónico se valora administrando productos marcados con un isótopo, o anali-

ALTERACIONES DEL TRÁNSITO INTESTINAL

Se diferencian las posibilidades siguientes:

- **Enlentecimiento del tránsito intestinal:** da origen al estreñimiento o a lo que se denomina íleo.
- **Aceleración del tránsito intestinal:** tiene trascendencia en la absorción de agua y electrolitos, por ello es una eventualidad que se contempla en el contexto de la diarrea.

- Tránsito intestinal variable: es lo propio del síndrome del intestino irritable.

ESTREÑIMIENTO

Aunque existe un componente subjetivo importante por parte del paciente al describir este síntoma, con rigor se admite la existencia de estreñimiento si en los últimos 3 meses se han presentado al menos 2 de las manifestaciones siguientes: *a)* menos de 3 deposiciones/semana; *b)* expulsión de heces duras o en forma de bolas, como consecuencia del enlentecimiento del tránsito del intestino (en esta situación se prolonga el tiempo de contacto del contenido intestinal con la mucosa, lo que permite una mayor extracción de agua fecal); *c)* esfuerzo defecatorio, y *d)* sensación de evacuación incompleta tras defecar, lo que se conoce como tenesmo.

El estreñimiento puede ser debido a un tránsito lento en el colon o bien a un defecto rectal para la evacuación.

Enlentecimiento del tránsito en el colon

Una causa es la **estenosis u obstrucción** de la luz del colon, debida a un obstáculo mecánico (p. ej., neoplasia del intestino grueso); deberá sospecharse sobre todo si el estreñimiento es de aparición reciente. Otra posibilidad son los **trastornos de la motilidad del colon**, de origen miopático, neuropático o extradigestivo:

- *Disfunción miopática*: se altera la capacidad contráctil del colon, por ejemplo, en la esclerodermia, que se caracteriza por una infiltración por tejido conjuntivo de la pared intestinal, o bien al administrar medicamentos antagonistas de los canales del calcio.
- *Disfunción neuropática*: es causada por una disautonomía, fármacos anticolinérgicos y opiáceos y, excepcionalmente, por una ausencia congénita del desarrollo del plexo nervioso intramural en la zona distal del intestino grueso, que es la alteración característica de la rara enfermedad de Hirschsprung.
- *Disfunción de origen extradigestivo*: disminuye la excitabilidad neuromuscular del intestino en la hipercalcemia, la hipocaliemia y el hipotiroidismo (en este último caso existe un defecto de generación de ondas lentas en la fibra muscular lisa intestinal) (v. fig. 12-2). También disminuye la motilidad del colon cuando se ingiere una dieta pobre en fibra (la digestión bacteriana de la celulosa que contiene la fibra genera productos osmóticamente activos que favorecen la secreción de agua y, en consecuencia, aumenta el volumen de las heces, distendiéndose la pared intestinal y estimulándose su peristaltismo).

Defecto de la evacuación rectal

Puede ser debido a estenosis u obstrucción de la luz por un obstáculo mecánico (p. ej., cáncer anorrectal), o a una lesión que desencadene dolor al defecar (p. ej., fisura anal o hemorroides), y por ello incite al individuo a reprimir voluntariamente el acto defecatorio; ambas situaciones se acompañan de tenesmo. Sin embargo, es mucho más frecuente que la evacuación de las heces contenidas en el recto sea defectuosa a causa de un **trastorno del reflejo de defecación**:

- Por lesión de alguna de las estructuras nerviosas siguientes: *a)* vías aferentes o eferentes (cola de caballo y nervios periféricos); *b)* plexos intramurales (p. ej., en la enfermedad de Hirschsprung el esfínter anal interno permanece constantemente contraído); *c)* centro medular sacro involucrado en el reflejo de la defecación (patología del cono medular), y *d)* médula espinal situada por encima de dicho centro (fase de shock espinal; v. cap. 61).
- Sin patología subyacente: es la forma más común de estreñimiento. En muchos casos se trata de individuos que suprimen de forma voluntaria y persistente el deseo de defecar, sin que exista una lesión rectal concomitante; la distensión mantenida de la ampolla rectal disminuye progresivamente la sensibilidad del reflejo de la defecación. En otras ocasiones se produce una relajación anal defectuosa o incluso una contracción paradójica del esfínter anal externo y/o del músculo puborrectal al intentar evacuar; estas situaciones también se conocen como obstrucción funcional de salida, disquecia o *anismos*.

ÍLEO

Consiste en la interrupción aguda del tránsito intestinal. Aunque se suelen emplear como sinónimos los conceptos de íleo y de obstrucción intestinal, es más apropiado reservar este último para cuando la interrupción del tránsito se deba a un obstáculo mecánico oclusivo de la luz del intestino. Se distinguen los siguientes tipos de íleo:

- **Íleo mecánico simple**: el tránsito se interrumpe por existir una estenosis u obstrucción de la luz intestinal. El obstáculo puede tener una localización: *a)* *intraluminal* (p. ej., acumulación de heces duras en el intestino grueso o fecaloma, frecuente en ancianos; íleo biliar [v. cap. 16]); *b)* *intramural* (p. ej., tumor, inflamación, cicatriz retráctil), y *c)* *extrínseca* al intestino, generalmente por tractos de tejido conjuntivo, denominados bridas o adherencias fibrosas, que unen las dos hojas del peritoneo, comprimiendo así las asas intestinales recubiertas por dicha serosa.

- **Íleo mecánico con estrangulación** (fig. 13-1): lo característico de la estrangulación es que, además de ocluirse la luz de un determinado tramo de intestino, también se interrumpe la circulación arterial y venosa de dicho segmento intestinal, lo que provoca su necrosis isquémica y la consiguiente inflamación del peritoneo que lo envuelve. La modalidad más habitual de este tipo de íleo es la *hernia estrangulada*; por ejemplo, una hernia inguinal se estrangula al producirse un compromiso de espacio en el agujero inguinal, ya que de esta forma también resultan comprimidos los vasos de dicho segmento intestinal.

Otras variedades menos habituales de íleo mecánico con estrangulación son el *vólvulo* o torsión de una porción intestinal (generalmente el sigma o el ciego) alrededor del eje del mesenterio, y la *invaginación* (introducción y avance de un asa intestinal en la luz del asa siguiente, lo cual es más habitual en el niño).

- **Íleo adinámico**: el tránsito se detiene porque existe una pérdida de la actividad peristáltica propulsora intestinal («parálisis» del intestino); por ello también se denomina *íleo paralítico*. Lo más típico es su *origen extradigestivo*, generalmente un foco de inflamación peritoneal; en este caso el íleo se atribuye a la generación refleja de una hiperrespuesta simpaticoadrenal causante de hiperpolarización de las fibras musculares del intestino, dificultando así el desarrollo de las espigas del potencial de acción transmembrana (v. fig. 12-2). La hiperpolarización muscular intestinal también es el mecanismo del íleo adinámico causado por hipocaliemia o hipercalcemia.

En un sentido amplio también se pueden considerar como íleo adinámico cada uno de los episodios de interrupción brusca del tránsito intestinal que se presentan de forma recurrente en la llamada *seudoobs-*

trucción intestinal crónica. Aunque dichos episodios se manifiestan como un obstáculo mecánico, no se demuestra una lesión obstructiva del tracto digestivo, de ahí que se emplee el término *seudoobstrucción*. Aunque a menudo su causa es desconocida, en ocasiones puede atribuirse a una disfunción miopática (p. ej., en la esclerodermia) o neuropática (p. ej., disautonomía o fármacos anticolinérgicos); como estas causas también disminuyen la motilidad en otros tramos del tubo digestivo, la *seudoobstrucción* intestinal suele asociarse con defectos del tránsito esofágico y gastroduodenal.

Manifestaciones del íleo mecánico simple

Es el tipo de íleo que se acostumbra a tomar como modelo, diferenciando las manifestaciones por delante y por detrás del obstáculo. Por **delante del obstáculo** se produce un falta de la emisión de heces y de gases por el recto, lo que en conjunto se acostumbra a denominar «*cierre*» intestinal. Por **detrás del obstáculo** se retienen alimentos y líquidos ingeridos, además de secreciones digestivas estancadas y gases, fundamentalmente nitrógeno, por tratarse de un gas no absorbible. La acumulación de estos productos en los segmentos intestinales previos al obstáculo distiende la pared de las asas intestinales, y esa distensión es lo que propicia una serie de fenómenos motores, absortivos y secretores, con sus manifestaciones correspondientes:

- **Fenómenos motores**: inicialmente la distensión induce un incremento transitorio de la peristalsis en dichos segmentos de intestino, o hiperperistaltismo «de lucha». Éste puede ser «visible» en forma de ondulaciones de la pared abdominal, pero sobre todo se manifiesta por *dolor abdominal cólico* (intermitente) de tipo visceral (v. cap. 59) y por un aumento de los ruidos hidroaéreos intestinales que se perciben normalmente al auscultar el abdomen debido a la movilización de un mayor volumen de líquido y gas. En la estenosis intestinal el hiperperistaltismo de lucha puede ser suficiente para recuperar el tránsito, y por ello en este caso, en vez de utilizar el término de íleo, se suele hablar de «*crisis suboclusiva*». En fases más avanzadas del íleo mecánico se instaura hipoperistaltismo; en este momento desaparece el dolor abdominal cólico y se constata la *ausencia de ruidos hidroaéreos intestinales*.
- **Trastornos absortivos y secretores**: la mucosa pierde capacidad para absorber agua, electrolitos y gases y, a su vez, se produce una mayor secreción hidroelectrolítica, todo lo cual, junto con los alimentos y líquidos ingeridos, hace que el volumen acumulado en el in-

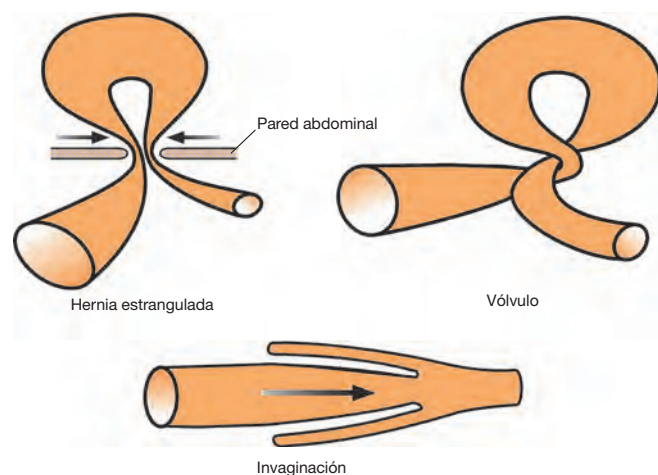


Figura 13-1 Íleo mecánico con estrangulación.

testino se incrementa de forma progresiva y que la distensión sea cada vez mayor, lo que propicia una secreción más intensa todavía, creándose así un círculo vicioso. Asimismo, la distensión parietal ejerce una compresión sobre las venas y los vasos linfáticos intestinales, produciéndose un aumento de la presión hidrostática dentro de dichos vasos y, a veces, su rotura; la consecuencia es un trasvase de contenido intravascular hacia la propia pared del intestino e incluso a la luz intestinal. El aumento de líquido y gases en el intestino se conoce como *meteorismo*. En la obstrucción mecánica del colon cabe la posibilidad de que se rompa la pared del intestino, especialmente el ciego, cuando la distensión a la que está sometida es muy importante y si, además, la válvula ileocecal es competente (esto último impide el paso de material retenido hacia el intestino delgado, lo que aliviaría la distensión del colon y disminuiría el riesgo de rotura).

Las manifestaciones clínicas de los trastornos absortivos y secretores son: *a) distensión abdominal* poco importante cuando el obstáculo se localiza en regiones altas del intestino delgado, y muy llamativa en la obstrucción del colon descendente; *b) dolor abdominal*, continuo y tensivo, y *c) vómitos*, desencadenados por un mecanismo reflejo, siendo más profusos y precoces cuanto más alta sea la localización del obstáculo, y con un aspecto y olor fecaloideos en las oclusiones ileales bajas como consecuencia de la excesiva proliferación de bacterias que tiene lugar en la luz intestinal (sobrecrecimiento bacteriano).

En la radiografía simple de abdomen realizada en bipedestación se observa una dilatación del tramo intestinal situado por detrás de la obstrucción y el realce de la densidad de la pared del intestino debido al edema; en las asas del intestino delgado se aprecian los denominados *niveles hidroaéreos intestinales*, que son líneas horizontales correspondientes a la interfase líquido-gas (fig. 13-2).

Junto con las alteraciones digestivas descritas, el íleo tiene **repercusiones sistémicas**. Así, la acumulación de líquido intraluminal y el edema de la pared intestinal determinan una *depleción hidrosalina del espacio extracelular*. También puede producirse el paso de bacterias intestinales al torrente sanguíneo (*traslocación bacteriana*), ya que la mucosa pierde su función de barrera inmunológica; se asocia con *infecciones sistémicas* graves, dada la alta concentración de bacterias en la luz del intestino, ya que la retención del material intestinal propicia la proliferación bacteriana.

Aspectos clínicos particulares de los otros tipos de íleo

En el **íleo mecánico simple con estrangulación** los datos más relevantes son los de la inflamación del peritoneo

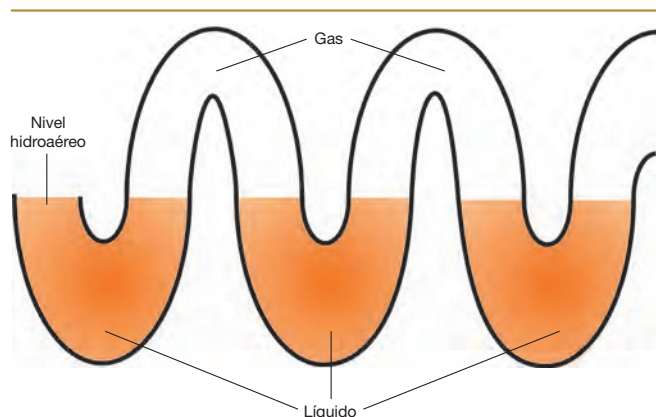


Figura 13-2 Niveles hidroaéreos intestinales.

que recubre las asas intestinales afectadas (v. cap. 19); así, el dolor abdominal es de tipo somático (v. cap. 59), los vómitos son precoces y la repercusión sistémica es especialmente relevante.

Las manifestaciones clínicas propias del **íleo adinámico** son las siguientes: *a)* los ruidos hidroaéreos intestinales están ausentes, puesto que, por definición, el peristaltismo se halla abolido, y el dolor abdominal es continuo debido a la distensión de las asas, y *b)* la distensión abdominal y la dilatación intestinal son generalizadas y afectan tanto al intestino delgado como al grueso.

SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

Ha recibido muchos otros nombres, como colon espástico, colon irritable, etc. Los criterios que lo definen son la presencia, durante al menos 3 días/mes en los últimos 3 meses, de dolor o molestia abdominal que no pueden ser explicados por causas orgánicas, y al menos dos de los siguientes datos: *a)* cese del dolor o de la molestia abdominal al defecar; *b)* cambio en la frecuencia habitual de las deposiciones, y *c)* cambio en la consistencia de las heces (p. ej., bolas o heces duras y heces sueltas o líquidas). También son frecuentes la urgencia defecatoria, la hiperdefecación (v. más adelante), la evacuación de moco y la sensación de distensión abdominal. La dispepsia funcional y el síndrome del intestino irritable son posiblemente los problemas digestivos más habituales, y mientras que en la dispepsia el origen probable es el tracto digestivo superior, en el intestino irritable es el intestino delgado y el colon.

Aunque no se conoce el mecanismo concreto del síndrome del intestino irritable, se ha planteado la intervención de diversos factores que podrían estar interrelacionados (fig. 13-3):

- Alteración de la motilidad intestinal: en los pacientes que presentan estreñimiento o diarrea se ha ob-

servado un tránsito intestinal retardado o acelerado, respectivamente, pero no se ha podido demostrar un trastorno motor característico del intestino irritable.

- **Hipersensibilidad visceral:** debido a ello, el paciente percibe de forma anómala las funciones fisiológicas del intestino. Así, por ejemplo, la hipersensibilidad de nociceptores del intestino o un trastorno en los mecanismos de modulación de la transmisión nociceptiva (v. cap. 59) propiciarían la aparición de dolor abdominal aunque la distensión intestinal no fuese excesiva.
- **Factores psicosociales:** es frecuente que el síndrome se asocie con estrés, depresión, etc., lo cual a su vez genera trastornos de la motilidad digestiva.
- **Neurotransmisión:** se ha postulado la intervención de serotonina producida por células enterocromafines del tracto digestivo, ya que dicha sustancia potencia el estímulo del vago y de los plexos intramurales sobre la motilidad y la secreción digestivas.
- **Infección o inflamación del intestino.**

ALTERACIONES DE LA ABSORCIÓN Y SECRECIÓN INTESTINAL DE AGUA Y ELECTRÓLITOS

El desequilibrio entre absorción y secreción hidroelectrolítica en la mucosa del intestino se manifiesta por **diarrea**. En la práctica clínica, la diarrea se identifica al constatar una disminución de la consistencia de las heces, vinculada al *exceso de agua* que contienen, lo que generalmente se acompaña de una mayor frecuencia del ritmo de las deposiciones diarias. La diarrea debe ser diferenciada de la *hiperdefecación* o *seudodiarrea*, que es un aumento del número de deposiciones sin disminución de su consistencia.

Aunque el peso de las heces no es un dato valorado de forma habitual, con rigor se considera que existe diarrea si supera 300 g/día. Hay que advertir, sin embargo, que el peso fecal no sólo depende del contenido acuoso de las heces (en condiciones normales es de 150-200 ml, lo que supone el 70% del peso total de las heces), sino

también de la cantidad de sustancias sólidas no absorbibles presentes en ellas; así pues, es posible que el peso de las heces también aumente cuando la dieta ingerida sea rica en fibras vegetales.

Atendiendo a sus mecanismos desencadenantes, se diferencian cuatro tipos de diarrea: osmótica, secretora, exudativa y motora.

DIARREA OSMÓTICA

Es debida a un exceso de osmolalidad en el intestino delgado, lo que determina el paso de agua a través de la mucosa hacia la luz intestinal (fig. 13-4 A). Causan diarrea por este mecanismo:

- **Sustancias no absorbibles en el intestino:** actúan así los llamados *laxantes osmóticos* (p. ej., lactulosa, sales de magnesio).
- **Sustancias absorbibles pero no absorbidas en el intestino:** el paradigma es el *síndrome de maldigestión-malabsorción*. Como se irá viendo, en este síndrome pueden llegar a intervenir tres mecanismos productores de diarrea (osmótico, secretor y exudativo), pero cuando su origen es un déficit selectivo de disacaridasas del borde en cepillo del enterocito la diarrea es osmótica pura; así, por ejemplo, en el déficit de lactasa se altera la digestión de la lactosa, que por ello permanece intacta en la luz intestinal, con el consiguiente incremento de la osmolalidad intraluminal.

Las **características clínicas** de la diarrea osmótica son las siguientes: *a)* cesa con el ayuno o cuando se suspende específicamente la ingesta del producto que no se absorbe (p. ej., en la intolerancia a la lactosa la diarrea coincide con la ingesta de productos lácteos, y cesa al dejar de consumirlos); *b)* las heces no son muy voluminosas, porque una parte del líquido secretado se reabsorbe en porciones distales del intestino delgado y del colon; *c)* la osmolalidad fecal es mayor que la osmolalidad dependiente de los electrolitos de las heces (el doble de la suma de las concentraciones de sodio y potasio) debido a la presencia en éstas de solutos osmóticamente activos no absorbidos, y *d)* el pH fecal es bajo cuando las heces contienen productos derivados de la fermentación bacteriana de los hidratos de carbono que no han sido absorbidos.

DIARREA SECRETORA

Además de una mayor secreción de electrolitos a la luz intestinal, a los que les acompaña agua para mantener el equilibrio osmótico, en muchos casos está presente un defecto de la absorción intestinal de agua y electrolitos (fig. 13-4 B).

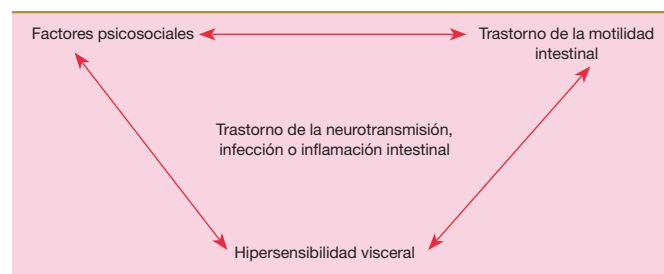


Figura 13-3 Factores involucrados en el síndrome del intestino irritable.

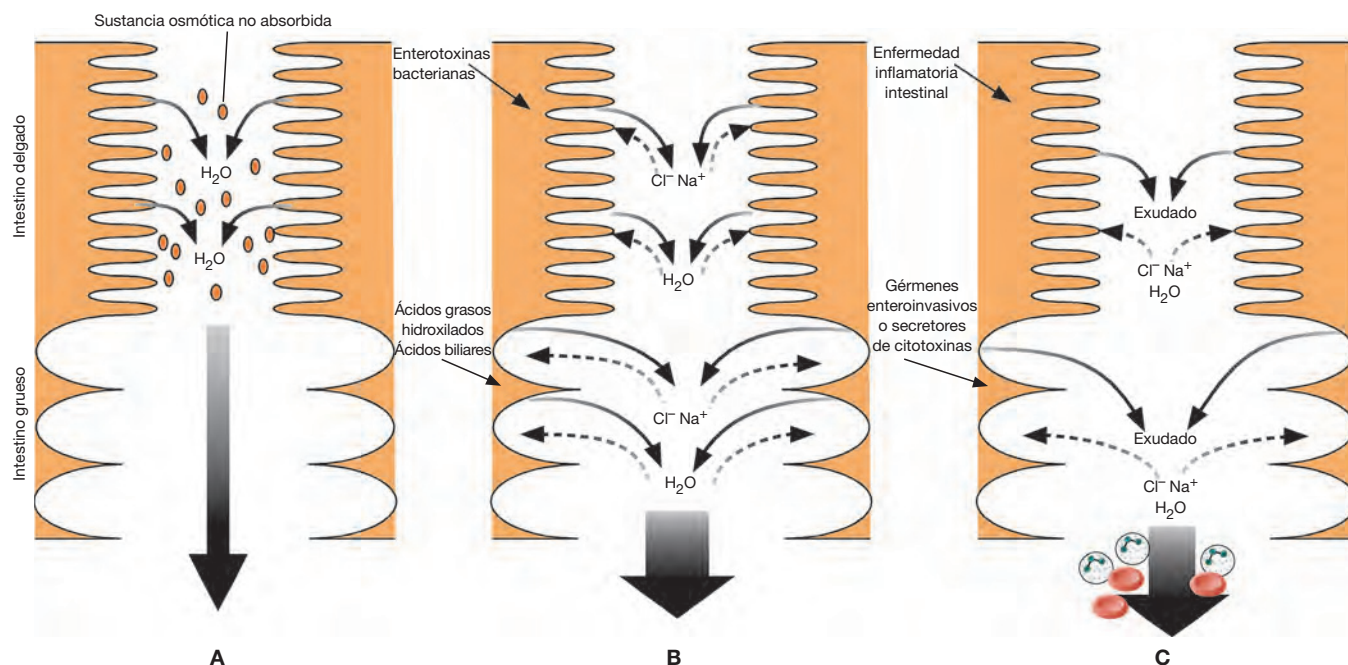


Figura 13-4 Mecanismos de la diarrea osmótica (A), secretora (B) y exudativa (C). A) Diarrea osmótica: la presencia de sustancias osmóticas no absorbidas o no absorbibles aumenta la osmolalidad en el intestino delgado, lo que promueve la atracción de agua hacia la luz intestinal a través de la mucosa. B) La acción de enterotoxinas bacterianas sobre la mucosa del intestino delgado o de ácidos grasos hidroxilados y de ácidos biliares sobre la mucosa del colon promueve, por mediación de segundos mensajeros (AMPc generalmente), la secreción de cloro, sodio y agua, e inhibe su absorción. C) La enfermedad inflamatoria del intestino, la invasión de la mucosa por determinados gérmenes o la acción nociva de citotoxinas de origen bacteriano producen una lesión de la mucosa intestinal, con secreción de exudado a la luz del intestino y menoscabo de la capacidad absorbente.

En gran parte de las diarreas secretoras interviene un **aumento de segundos mensajeros en las células intestinales**, entre los que destaca el adenosinmonofosfato cíclico o AMPc, sintetizado por la enzima adenilciclaza, que se activa tras la interacción de un ligando (p. ej., enterotoxina secretada por un agente infeccioso) con su receptor de la membrana celular acoplado a la proteína G. El incremento intracelular de segundos mensajeros promueve la secreción activa de cloro (al que le siguen el sodio y el agua) a la luz del intestino y, asimismo, inhibe la absorción intestinal de sodio y cloro (y, por tanto, también la de agua). El proceso puede tener lugar en el intestino delgado o en el grueso:

- Un aumento de AMPc en el interior de los enterocitos del intestino delgado (especialmente yeyuno) es consecuencia de la acción de *enterotoxinas bacterianas*, como la producida por *Vibrio cholerae*, agente causante del cólera, o la enterotoxina termolábil secretada por cepas enterotoxigénicas de *Escherichia coli*. Otras cepas de *Escherichia coli* sintetizan una toxina termoestable que causa diarrea secretora al aumentar la concentración intracelular del segundo mensajero guanosinmonofosfato cíclico o GMPc, sintetizado por la enzima guanilciclaza.

Ocasionalmente el incremento de AMPc en los enterocitos se debe a la interacción con los receptores de membrana de productos no bacterianos, como el péptido intestinal vasoactivo (VIP) o las prostaglandinas. Así, por ejemplo, ciertos tumores localizados en el páncreas secretan VIP, y al cuadro clínico resultante se le denomina *síndrome de Verner-Morrison* o «cólera pancreático»; los tumores carcinoides producen diarrea por mediación de VIP, de prostaglandinas y, sobre todo, de histamina que sintetizan; las células del carcinoma medular del tiroides actúan a través de prostaglandinas y calcitonina.

- En las células de la mucosa del colon el incremento de AMPc se produce en el contexto de un *síndrome de maldigestión-malabsorción*. En esta situación los ácidos grasos no absorbidos en el intestino delgado acceden al colon, y allí se hidroxilan por acción bacteriana, generándose ácidos grasos hidroxilados, que son los promotores de la activación de la adenilciclaza; asimismo, puede ocurrir (p. ej., en la patología o resección del íleon terminal; v. más adelante) que, además de lo anterior, la adenilciclaza se active en el colon por efecto de ácidos biliares que no han podido absorberse en el intestino.

En algunas situaciones poco habituales la diarrea secretora se origina **sin intervención de segundos mensajeros**. Es el caso de la *clorhidrorrea congénita*, que se caracteriza por el alto contenido de cloro en las heces como consecuencia de un trastorno específico en el intercambio intestinal de cloro/bicarbonato, o bien del *adenoma vellosa*, un tumor benigno localizado en la región rectosigmoidea que secreta un fluido rico en potasio.

Las **características clínicas** de la diarrea secretora se resumen así: *a)* persiste durante el ayuno; *b)* las heces son voluminosas, especialmente cuando la causa de la diarrea son enterotoxinas bacterianas (diarrea acuosa), y *c)* la osmolalidad fecal es igual al doble de la suma de las concentraciones de sodio y de potasio en las heces.

DIARREA EXUDATIVA (INFLAMATORIA)

Como indica su denominación, esta variedad de diarrea es la consecuencia de una lesión inflamatoria de la mucosa intestinal, con posibilidad de necrosis y ulceración de la misma; las heces aumentan su fluidez porque incorporan el material propio del exudado y, además, la superficie mucosa dañada tiene menor capacidad funcional absorbiva (fig. 13-4 C).

Los agentes infecciosos producen diarrea exudativa por **invasión de la mucosa** (p. ej., *Salmonella* spp., virus o protozoos) o secretando **citotoxinas** que provocan la muerte celular (p. ej., *Shigella dysenteriae*); las lesiones afectan preferentemente al colon, a diferencia de lo que ocurre en la diarrea secretora inducida por enterotoxinas bacterianas. Como ejemplo de lesión de origen no infeccioso destaca la denominada *enfermedad inflamatoria del intestino*, de origen autoinmune (engloba al menos dos enfermedades: la colitis ulcerosa y la ileítis terminal, también llamada enfermedad de Crohn).

Las **características clínicas** de la diarrea exudativa son: *a)* presencia de sangre y pus en las heces cuando la lesión intestinal es intensa (se habla entonces de *dysentería*, y su causa paradigmática es la infección por *Shigella dysenteriae*), y *b)* observación por microscopía de leucocitos polimorfonucleares en las heces, vertidos a luz intestinal desde la mucosa inflamada.

DIARREA MOTORA

Es el tipo de diarrea peor caracterizado. El mecanismo puede consistir en un **hiperperistaltismo** del intestino delgado, que determina la reducción del tiempo de contacto entre el contenido intraluminal y la mucosa; por ello disminuye la absorción hidroelectrolítica y se eleva el contenido acuoso fecal. Como el exceso de líquido intraluminal puede llegar a ser absorbido en el colon, a menudo la única consecuencia del hiperperistaltismo es *hiperdefecación* (seudodiarrea). Es posible

que el aumento de actividad peristáltica intestinal intervenga en la génesis de la diarrea en el síndrome del intestino irritable o en el hipertiroidismo.

El **hipoperistaltismo** intestinal, producido por situaciones tales como una disautonomía (p. ej., neuropatía diabética), puede ocasionar la estasis del contenido intestinal y el consiguiente sobrecrecimiento bacteriano, que determina un síndrome de malabsorción y la correspondiente diarrea por los mecanismos antes mencionados.

La diarrea motora no tiene características clínicas específicas.

CONSECUENCIAS SISTÉMICAS DE LA DIARREA

Cuando el contenido hidroelectrolítico de las heces es alto, como es el caso en la diarrea secretora inducida por enterotoxinas, se puede llegar a un estado de *deshidratación* del espacio extracelular. La pérdida de potasio por las heces determina *hipocaliemia*, que es especialmente intensa en la diarrea secretora del adenoma vellosa; la depleción de bicarbonato produce *acidosis metabólica*.

SÍNDROME DE MALIGNACIÓN-MALABSORCIÓN

Se trata de una situación en la que confluye gran parte de la patología del tracto intestinal y de las estructuras digestivas adyacentes (páncreas, vías biliares). En último término, el síndrome de maldigestión-malabsorción se caracteriza por un trastorno de la absorción intestinal de los nutrientes; sin embargo, como la absorción y la digestión están íntimamente relacionadas (para que se absorban los nutrientes se requiere su digestión previa hasta moléculas más pequeñas), es posible desglosar (fig. 13-5) por una parte los trastornos absorbivos primarios (malab-

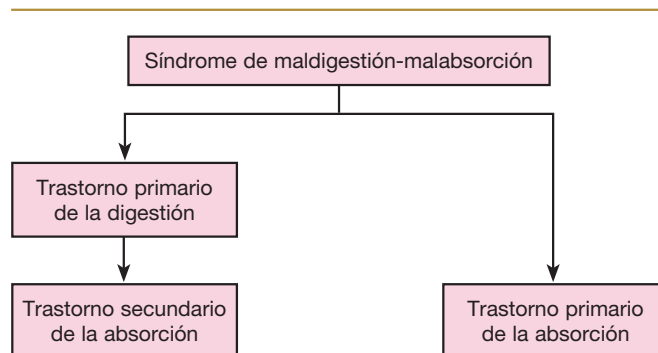


Figura 13-5 Relaciones entre maldigestión y malabsorción.

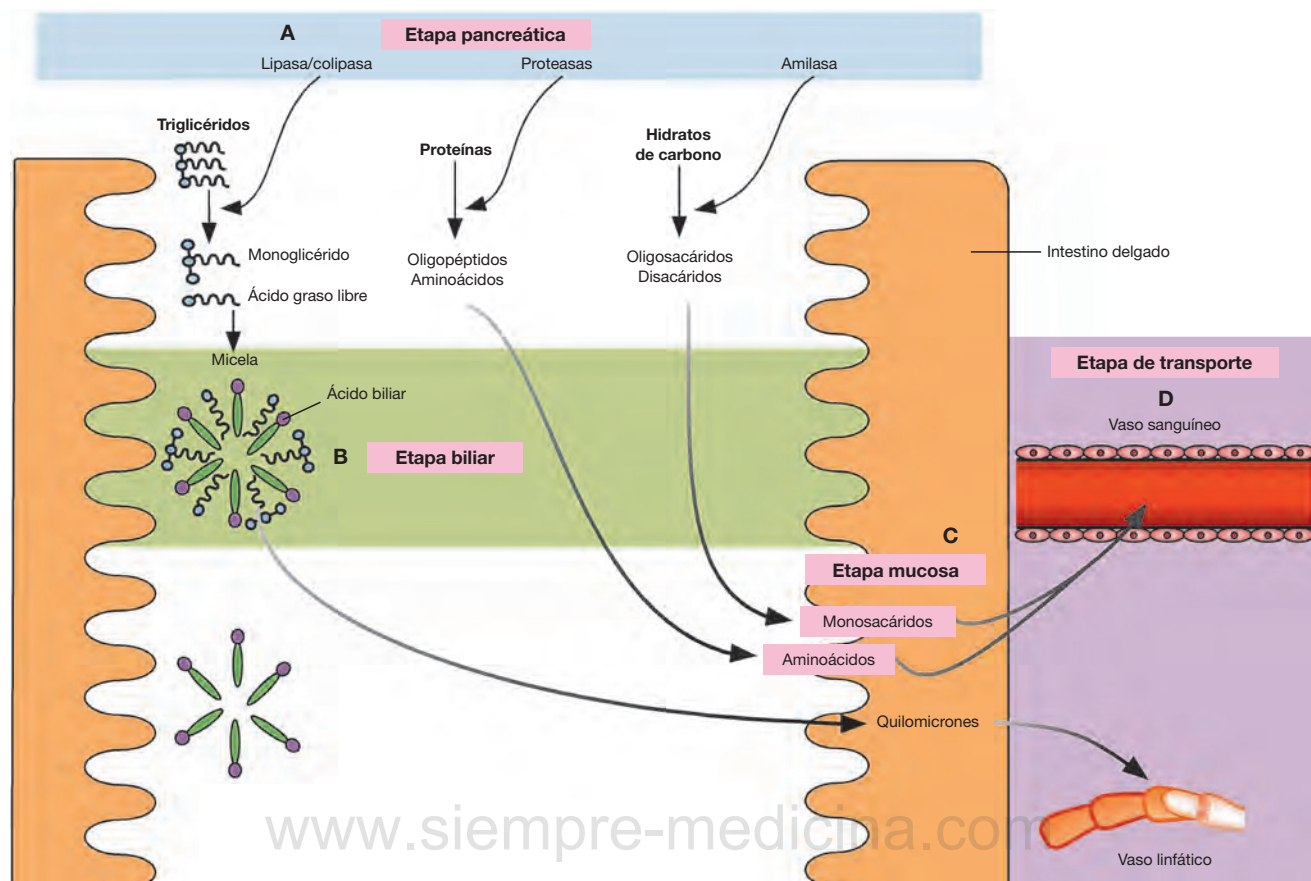


Figura 13-6 Etapas de la digestión y absorción intestinal de los nutrientes. A) Etapa pancreática: la amilasa actúa sobre los hidratos de carbono y los hidroliza hasta oligosacáridos y disacáridos, las proteasas degradan las proteínas hasta oligopéptidos y la lipasa hidroliza los triglicéridos que contienen ácidos grasos de cadena larga (los más abundantes en la grasa de la dieta) hasta ácidos grasos libres y monoglicéridos. B) Etapa biliar: los ácidos biliares, además de emulsionar los triglicéridos para facilitar así la acción de la lipasa, forman agregados denominados micelas (con el extremo hidrofílico de los ácidos biliares en contacto con el medio acuoso de la luz intestinal) que incorporan en su interior, y de esta forma solubilizan a los ácidos grasos y a los monoglicéridos. C) Etapa mucosa de absorción: para poder ser absorbidos, algunos productos resultantes de la digestión deben ser degradados previamente por enzimas contenidas en el borde en cepillo del enterocito, y así los oligosacáridos y los disacáridos son hidrolizados hasta monosacáridos por oligosacaridasas y disacaridasas (p. ej., la lactasa desdobla la lactosa en glucosa y galactosa), los oligopéptidos se hidrolizan en aminoácidos y los ácidos grasos y los monoglicéridos abandonan las micelas y en el interior del enterocito son reesterificados a triglicéridos, que se unen con colesterol, fosfolípidos y lipoproteínas para formar quilomicrones. D) Etapa de transporte a los tejidos: los aminoácidos, los monosacáridos y los triglicéridos de cadena media acceden a la circulación portal, mientras que los quilomicrones pasan a la circulación linfática.

sorción), y por otra parte aquellas situaciones en las cuales lo primario es la defectuosa digestión (maldigestión) y lo secundario la malabsorción.

Suele usarse como sinónimo de síndrome de maldigestión-malabsorción el término **esteatorrea**, que significa literalmente presencia de un exceso de grasas en las heces. Si bien ésta es una de las consecuencias más relevantes del síndrome, no es la única; por ello sólo se utilizará el concepto de esteatorrea para referirse a su significado semántico concreto.

Se desglosarán las diferentes modalidades del síndrome de acuerdo con la fase digestiva y absorptiva que re-

sulta predominantemente afectada (fig. 13-6); es decir, alteraciones de las etapas pancreática, biliar, mucosa y de transporte (el fracaso de las etapas salivar y gástrica carece de trascendencia significativa, ya que su defecto puede ser subsanado en el intestino).

ALTERACIÓN DE LA ETAPA PANCREÁTICA

Se altera la digestión de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas en la *insuficiencia pancreática exocrina*, es decir, cuando la secreción de enzimas del

jugo pancreático es defectuosa; sus posibles causas son la pancreatitis crónica, la mucoviscidosis o la resección de páncreas. En el síndrome de Zollinger-Ellison (v. cap. 12) se afecta selectivamente la digestión de las grasas, entre otros motivos, porque la lipasa se inactiva a causa del importante descenso del pH intraluminal producido por la hipersecreción ácida.

ALTERACIÓN DE LA ETAPA BILIAR

Existe un **defecto cuantitativo o cualitativo de los ácidos biliares** presentes en la luz del intestino delgado, lo que altera la emulsión y digestión de triglicéridos, así como la constitución de las micelas necesarias para solubilizar los monoglicéridos y los ácidos grasos libres. Las causas principales del defecto son:

- *Colestasis* (v. cap. 16).
- *Resección o patología del íleon terminal* (fig. 13-7): por una parte disminuye la absorción de los ácidos biliares, bloqueándose así su recuperación hepática (circulación enterohepática), y por otra parte se pierden ácidos biliares por las heces; en consecuencia, y aunque el hígado intensifique su síntesis, la concentración de ácidos biliares en la bilis que llega al intestino será baja.
- *Sobrecrecimiento bacteriano intestinal*: en condiciones normales, la concentración de bacterias presentes en la luz del intestino delgado proximal es muy baja, gracias a que, entre otros mecanismos, la peristalsis intestinal las arrastra hacia tramos más distales. Por ello los trastornos de la motilidad intestinal (p. ej., hipoperistaltismo en la neuropatía diabética) o cualquier otra circunstancia que propicie una retención de material contenido en el intestino (p. ej., estenosis intestinal, divertículos) se acompañan de una proliferación bacteriana excesiva, hecho que se conoce con la denominación de **sobrecrecimiento bacteriano intestinal**. El exceso de bacterias en el intestino delgado induce la desconjugación y la dehidroxilación de los ácidos biliares en ese nivel del tubo digestivo (un fenómeno que en condiciones normales tiene lugar en el colon), con lo que pierden su capacidad solubilizadora de las grasas. Además, los ácidos biliares no conjugados son citotóxicos y, por tanto, pueden lesionar el enterocito.

ALTERACIÓN DE LA ETAPA MUCOSA

La alteración de la mucosa del intestino delgado puede ser funcional u orgánica. Son **alteraciones funcionales** los déficit congénitos o adquiridos de determinadas disacaridasas del borde en cepillo del enterocito, lo que

supone una alteración selectiva de la digestión de los hidratos de carbono; el más habitual es el *déficit de lactasa*, que imposibilita la digestión de la lactosa hasta glucosa y galactosa y, debido a ello, la lactosa no puede ser absorbida.

Las **alteraciones orgánicas** de la mucosa intestinal producen malabsorción de todos los nutrientes porque afectan a la estructura de la propia superficie absorptiva. Se incluyen:

- Lesiones inflamatorias o infiltrativas extensas del intestino delgado: el ejemplo más típico es la *enfermedad celíaca* o enteropatía sensible al gluten (fracción proteica del trigo); se llama así porque, en individuos genéticamente predispuestos, el gluten ingerido (y más concretamente uno de sus componentes, la gliadina) desencadena una respuesta inmune en la mucosa del intestino que provoca la atrofia de las vellosidades intestinales y la consiguiente malabsorción.
- *Síndrome del intestino corto*: esta denominación se refiere a la malabsorción secundaria a resecciones extensas del intestino delgado.

ALTERACIÓN DE LA ETAPA DE TRANSPORTE

En los linfomas se obstruye la vía linfática de transporte; en la insuficiencia cardíaca y la isquemia mesentérica se altera el acceso a la sangre de los productos absorbidos. En todo caso, los trastornos de la etapa de transporte no suelen producir por sí solos un síndrome de maldigestión-malabsorción.

MANIFESTACIONES

Las manifestaciones del síndrome de maldigestión-malabsorción están vinculadas a dos mecanismos: *a)* presencia en la luz del intestino de productos que no han podido ser absorbidos, y *b)* excesiva pérdida de nutrientes por la vía digestiva. La **presencia en la luz intestinal de sustancias no absorbidas** tiene las siguientes repercusiones:

- Alteración de la absorción y secreción de agua y electrolitos: se manifiesta por *diarrea* (sus mecanismos ya se han expuesto anteriormente), que adopta un *curso crónico*.
- Exceso de grasa en las heces (*esteatorrea*): les confiere características particulares, tales como coloración pálida y olor rancio.
- Fermentación bacteriana de los hidratos de carbono no absorbidos: este fenómeno se acompaña de un aumento del contenido gaseoso del intestino (*meteorismo*), manifestado por distensión abdominal y, a veces, dolor; las heces también contienen más gases y por ello flotan en el agua.

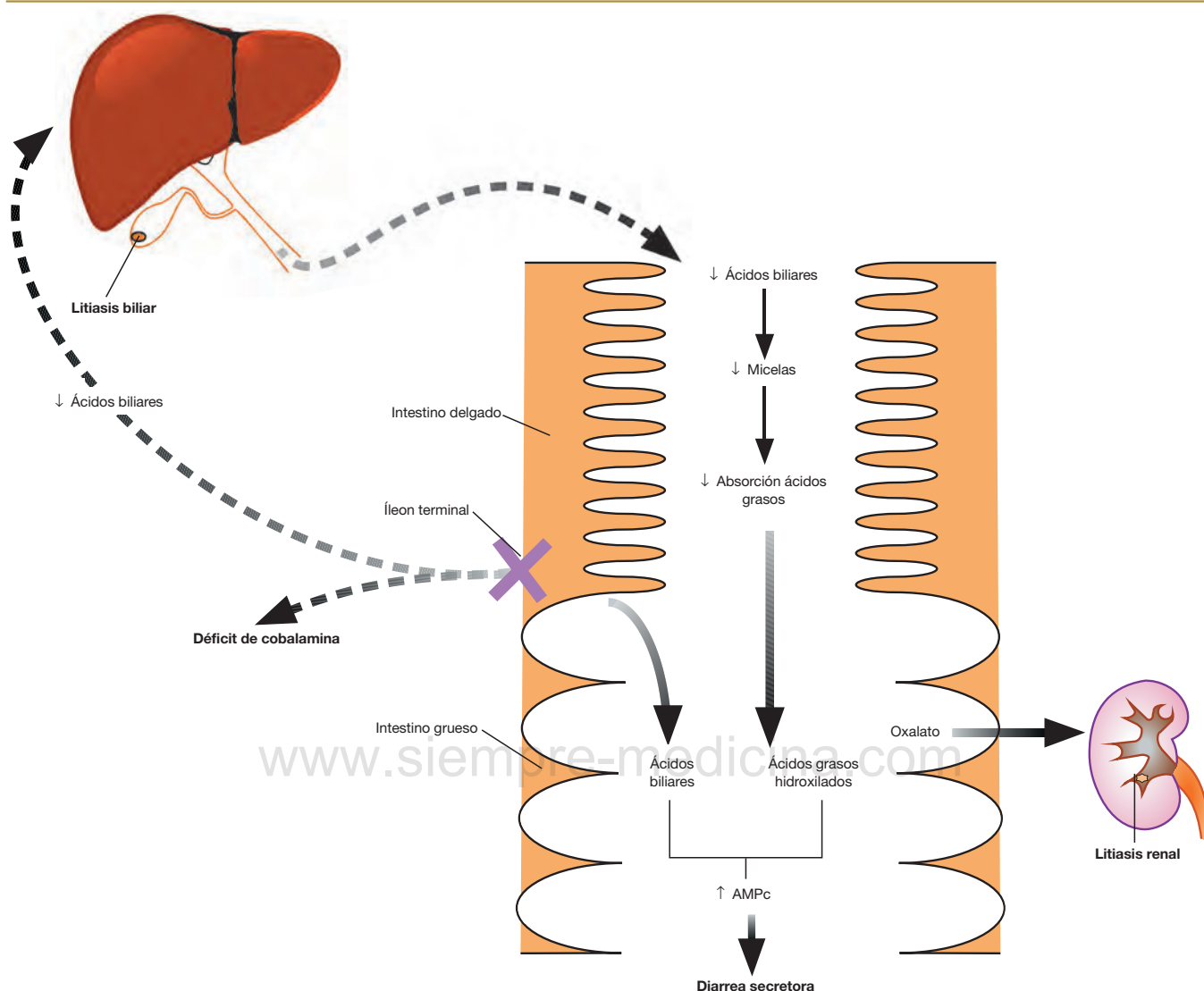


Figura 13-7 Consecuencias particulares de una resección o enfermedad del íleon terminal. El defecto de absorción de los ácidos biliares, y la consiguiente interrupción de su circulación enterohepática, tiene como consecuencia inmediata una menor excreción de los mismos por la bilis, propiciando la formación de cálculos de colesterol. El defecto absorbitivo también implica a la cobalamina, con el correspondiente déficit vitamínico. Los ácidos biliares no absorbidos en el íleon terminal acceden al colon, donde potencian la absorción de oxalato, favoreciendo la litiasis renal; y tanto los ácidos biliares como los ácidos grasos no absorbidos, estos últimos convertidos en ácidos grasos hidroxilados, activan la adenilciclase, aumentando el AMPc, que produce diarrea secretora.

- En la resección o la patología del íleon terminal, además de lo anterior, se observan manifestaciones peculiares (fig. 13-7): *a) litiasis biliar*, porque al estar interrumpida la circulación enterohepática, los ácidos biliares presentes en la luz intestinal no pueden ser recuperados por el hepatocito, disminuyendo por ello el contenido de ácidos biliares en la bilis y, por tanto, la posibilidad de formar en ella micelas solubilizadoras de colesterol, propiciando así la formación de cálculos biliares formados por esta sustancia; *b) litiasis renal*, que se explica fundamentalmente por-

que la exposición de la mucosa del colon a los ácidos biliares que no han sido absorbidos potencia la absorción del oxalato de la dieta, y como consecuencia de ello se produce hiperoxaluria y formación de cálculos renales de oxalato, y *c) déficit de cobalamina*, dado que dicha vitamina se absorbe específicamente en el íleon terminal.

La **pérdida de nutrientes por el tubo digestivo** determina una malnutrición proteicoenergética (v. cap. 54), y su manifestación más llamativa es la *pérdida de peso*

con apetito conservado; también se pierden vitaminas liposolubles (A, D, E, K) e hidrosolubles (especialmente las del grupo B y el ácido fólico) y minerales (hierro, calcio, magnesio, cinc), cuyas manifestaciones específicas se detallan en los capítulos correspondientes de este texto. En algunas enfermedades intestinales inflamatorias (p. ej., la enfermedad de Crohn) y cuando se obstruyen los vasos linfáticos de la pared intestinal puede producirse el flujo transmucoso de proteínas plasmáticas hacia la luz del intestino, y su consiguiente pérdida, lo que se conoce como *enteropatía proteinorreica*. Mientras que en las enfermedades inflamatorias las proteínas vertidas a la luz intestinal forman parte del propio exudado, en la obstrucción linfática se trata realmente de linfa intestinal extravasada desde los vasos linfáticos rotos. Cuando las pérdidas de proteínas exceden la capacidad de síntesis proteica hepática, se produce hipoproteinemia, especialmente hipoalbuminemia, que se manifiesta por edema.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Se dispone de un amplio conjunto de **pruebas de laboratorio** que contribuyen a identificar el síndrome que nos ocupa, así como la etapa de la digestión-absorción que se halla afectada. Las fundamentales son:

- **Determinación de la grasa fecal:** ingiriendo una dieta que contenga diariamente 100 g de grasa, la cantidad de grasa en las heces emitidas durante 24 h debe ser menor de 6 g; una eliminación fecal superior permite asegurar la existencia de un síndrome de maldigestión-malabsorción, aunque sin poder especificar cuál es la etapa concreta responsable del mismo. Para obviar la manipulación de las heces, necesaria para la medición de la grasa fecal, se puede administrar un triglicérido marcado, habitualmente la *trioleína-¹⁴C*, y medir posteriormente el ¹⁴CO₂ en el aire espirado; si la trioleína no se hidroliza en la luz del intestino, o bien sus componentes no pueden ser absorbidos, pasará en menor cuantía a la sangre y se eliminará un menor porcentaje de la cantidad administrada.
- **Prueba de D-xilosa:** consiste en administrar una dosis por vía oral del producto, y determinar posteriormente su concentración en la orina o la sangre. Como la D-xilosa es una pentosa y, como tal, su absorción sólo requiere la integridad anatómica de la mucosa intestinal, un descenso de su eliminación urinaria o de sus valores plasmáticos indica la existencia de un *trastorno orgánico de la etapa mucosa*. Hay que tener en cuenta, no obstante, que la prueba también puede ser patológica cuando existe sobrecrecimiento bacteriano intestinal, ya que la D-xilosa administrada es consumida y metabolizada por las bacterias del intestino delgado, disminuyendo así la cantidad de pentosa intraluminal disponible para ser absorbida.
- **Pruebas de función biliar** (v. cap. 14) y de **función pancreática exocrina** (v. cap. 17).
- **Prueba de Schilling:** sirve para valorar la absorción de cobalamina en el íleon terminal (fig. 13-8). En

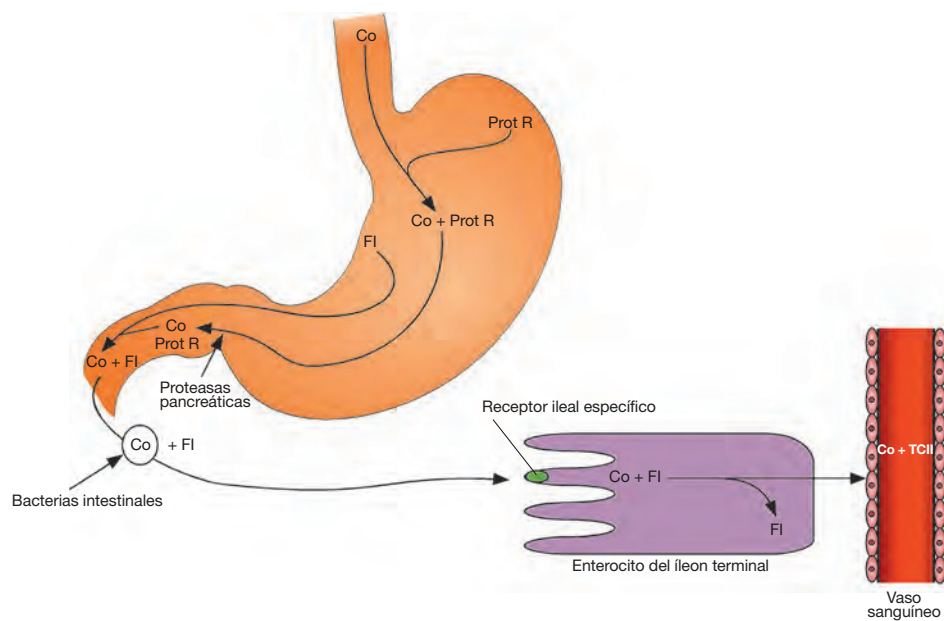


Figura 13-8 Condicionantes de la absorción de cobalamina. La absorción de la cobalamina (Co) se produce en el íleon terminal. Depende de los siguientes condicionantes: a) secreción gástrica de factor intrínseco (FI) y de proteína R (Prot R); b) unión de Prot R con Co; c) acción de proteasas pancreáticas que separan la Prot R de la Co; d) unión de Co libre y FI; e) grado de concentración bacteriana existente en la luz del intestino delgado, ya que los gérmenes fijan y consumen Co, y f) existencia de receptores específicos en el íleon terminal, que fijan el complejo Co-FI, del cual se separa el factor intrínseco en el interior del enterocito. La Co circulante se transporta unida a la transcobalamina II (TCII).

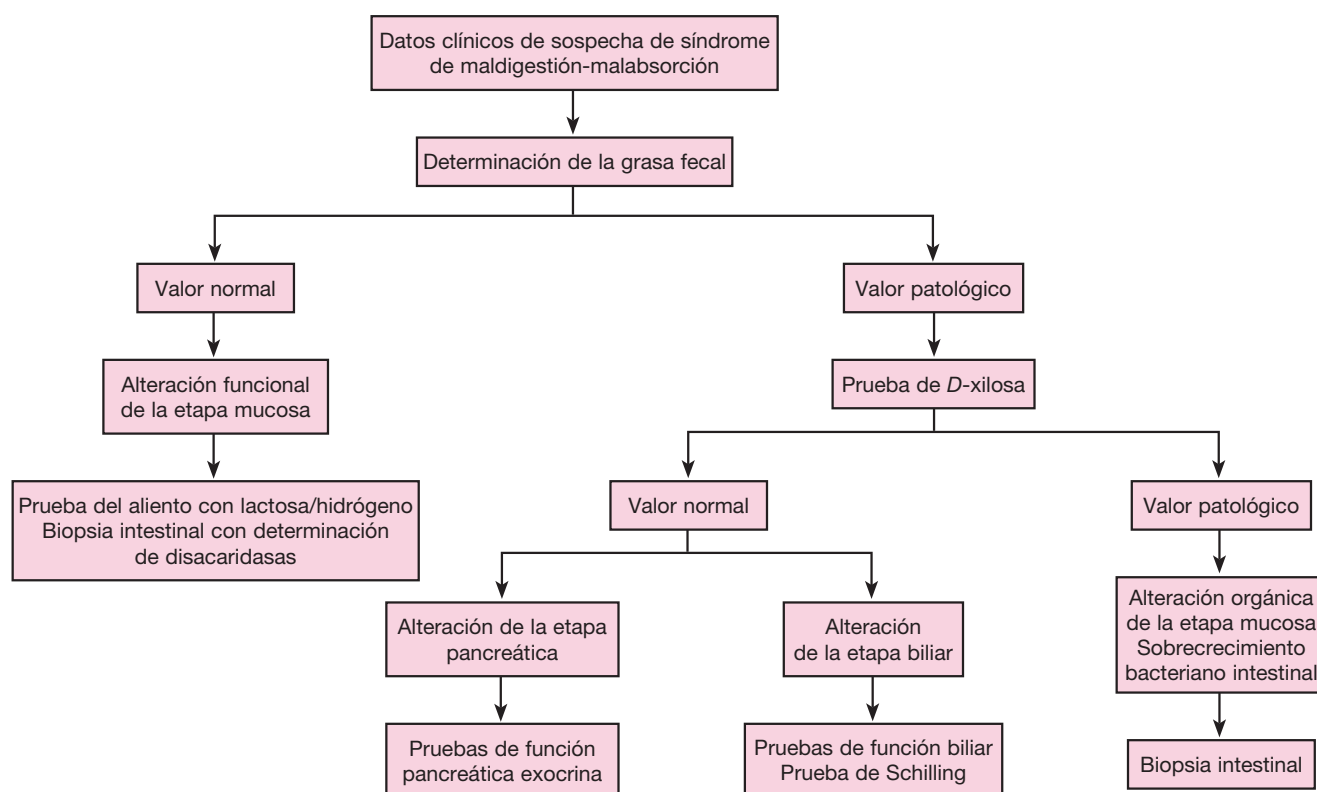


Figura 13-9 Estudio básico de un síndrome de maldigestión-malabsorción.

síntesis, consiste en administrar una dosis oral de vitamina B₁₂ radiactiva y medir posteriormente su eliminación urinaria. Se reduce la absorción de cobalamina en el íleon terminal y, por tanto, también su excreción urinaria, cuando: *a)* falta secreción gástrica de factor intrínseco, como ocurre en la gastritis crónica atrófica o tras una gastrectomía, de forma que la prueba de Schilling se normaliza al administrar dicho factor; *b)* está alterada la etapa pancreática de la digestión, con el consiguiente defecto de secreción de proteasas que separan la cobalamina de la proteína R, y *c)* está alterada la etapa biliar, ya se trate de resección o patología del íleon terminal o bien de sobrecrecimiento bacteriano intestinal, en este último caso porque las bacterias fijan y consumen la cobalamina (la prueba de Schilling se normaliza con tratamiento anti-biótico).

- *Prueba del aliento con lactosa/hidrógeno:* es útil para la detección de un déficit de lactasa, ya que en esa circunstancia la lactosa administrada por vía oral no se absorbe y accede al colon, donde sufre una fermentación bacteriana generadora de hidrógeno, que se elimina y se mide en el aire espirado.

Entre los **estudios morfológicos**, cabe destacar la biopsia de intestino delgado; además de aportar la prueba histológica de una eventual lesión de la mucosa, también es útil para demostrar una malabsorción selectiva de hidratos de carbono, midiendo por técnicas histoquímicas los niveles de disacaridasas presentes en la muestra obtenida.

En la figura 13-9 se representan en forma de algoritmo los sucesivos pasos para el estudio básico del SMM, tomando como referencia los exámenes complementarios descritos.

PUNTOS CLAVE

- El estreñimiento se debe a un enlentecimiento del tránsito colónico (obstáculo mecánico o trastorno de la motilidad del colon) o bien a un defecto de la evacuación rectal (trastorno del reflejo de defecación).
- Íleo: interrupción aguda del tránsito intestinal. El íleo mecánico simple se produce por una estenosis y obstrucción (intraluminal, intramural, extrínseca) de la luz intestinal. Cuando el obstáculo mecánico también interrumpe la circulación del segmento intestinal ocluido se habla de íleo mecánico con estrangulación. El íleo adinámico se debe a una pérdida de la actividad peristáltica propulsora, generalmente de origen extradigestivo.
- El íleo cursa con falta de emisión de heces y gases por el recto («cierre» intestinal) y retención de alimentos y líquidos ingeridos y de secreciones digestivas y gases, lo que da lugar a distensión y dolor abdominal, vómitos y presencia de niveles hidroaéreos intestinales visibles en la radiografía de abdomen. Los ruidos hidroaéreos intestinales pueden estar abolidos; las repercusiones sistémicas más graves se presentan en el íleo por estrangulación.
- El síndrome del intestino irritable consiste en molestias abdominales y cambios en el ritmo defecatorio o en la consistencia de las heces debidos a un trastorno funcional del intestino delgado y del colon. Junto con la dispepsia, constituye uno de los problemas digestivos más frecuentes.
- La diarrea se caracteriza por una disminución de la consistencia de las heces debida a un contenido excesivo de agua, que a su vez es la consecuencia de una alteración del balance entre la absorción y la secreción de agua y electrolitos en la mucosa intestinal. Se distinguen cuatro modalidades de diarrea: osmótica, secretora, exudativa (inflamatoria) y motora.
- El denominador común del síndrome de maldigestión-malabsorción es un trastorno de la absorción en el intestino delgado de los nutrientes, ya sea porque no se han digerido (defectos de las etapas pancreática o biliar) o porque, incluso estando digeridos, no pueden absorberse (defectos de las etapas mucosa o de transporte).
- Sobrecrecimiento bacteriano intestinal: exceso de bacterias presentes en algún tramo del intestino delgado; dichas bacterias desconjugan y dehidroxilan los ácidos biliares, inhabilitándolos funcionalmente, lo que ocasiona un síndrome de maldigestión-malabsorción por alteración de la etapa biliar.
- Las manifestaciones del síndrome de maldigestión-malabsorción dependen de la presencia en la luz intestinal de sustancias no absorbidas, lo que causa diarrea crónica, y de la pérdida de nutrientes por el tubo digestivo, que origina malnutrición proteicoenergética. La diarrea coincidente con la ingesta de productos lácteos sugiere la existencia de intolerancia a la lactosa.
- Un exceso de grasa en las heces (esteatorrea) permite asegurar la existencia de un síndrome de maldigestión-malabsorción. Una prueba patológica de la *D*-xilosa indica lesión de la mucosa del intestino delgado como causa del síndrome. La prueba de Schilling sirve para valorar la absorción de cobalamina en el íleon terminal.

INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO DE LA PATOLOGÍA DEL HÍGADO Y DE LAS VÍAS BILIARES. HIPERBILIRRUBINEMIA E ICTERICIA

CAPÍTULO

14

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

HIPERBILIRRUBINEMIA E ICTERICIA

Manifestaciones

El **hígado** está constituido por dos lóbulos, el derecho (que contiene, a su vez, los lóbulos caudado y cuadrado) y el izquierdo; su superficie está recubierta por una

membrana fibrosa, la cápsula de Glisson, envuelta por peritoneo visceral. La unidad estructural del hígado es el *lobulillo hepático*, y la unidad funcional el *acino hepático* (fig. 14-1). La irrigación corre a cargo de la arteria hepática y de la vena porta, que se ramifican sucesivamente en ramas intrahepáticas cada vez más pequeñas, hasta constituirse los sinusoides hepáticos; desde éstos, la sangre accede, sucesivamente, a las venas centrolobulillares, suprahepáticas y vena cava inferior. La vena porta, la vena esplénica y las venas mesentérica superior e inferior constituyen el sistema venoso portal.

www.siempre-medicina.com

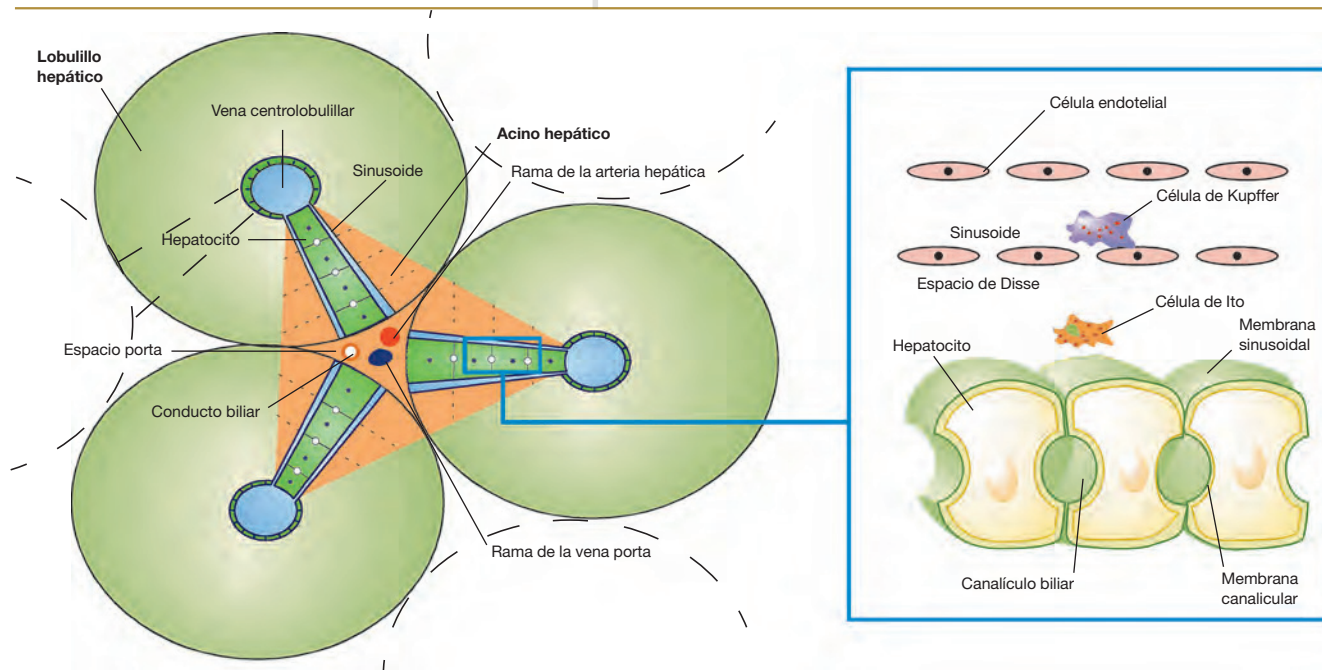


Figura 14-1 Unidad estructural (lobulillo hepático) y funcional (acino hepático) del hígado. El lobulillo hepático (detalle del mismo en el recuadro) está formado por láminas de hepatocitos separadas entre sí por los espacios perisinusoidales de Disse y los sinusoides hepáticos; en el centro del lobulillo se halla la vena centrolobulillar, y en la periferia los espacios porta, en los que se ubican sendas ramas de la arteria hepática y de la vena porta y un conducto biliar (triada portal). La membrana sinusoidal del hepatocito está en contacto con los sinusoides, y la membrana canalicular o biliar contribuye a delimitar el canalículo biliar. Los sinusoides hepáticos están revestidos por células endoteliales, separadas por poros, y por células de Kupffer; el espacio de Disse, comunicado con los vasos linfáticos intrahepáticos, contiene células de Ito (también llamadas células estrelladas o lipocitos).

La **función hepatocelular** tiene lugar en el hepatocito, y comprende los aspectos siguientes: *a) metabolismo de los hidratos de carbono*, interviniendo en la gluconeogénesis, la glucogenogénesis y la glucogenólisis; *b) metabolismo de los lípidos*, en concreto la síntesis de ácidos grasos, colesterol, lipoproteínas de densidad muy baja y baja, lecitín-colesterol-aciltransferasa y lipasa hepática, la β -oxidación de los ácidos grasos y la degradación de lipoproteínas de densidad baja y alta; *c) metabolismo de las proteínas*, en el que interesa destacar aquí la síntesis preferente de albúmina y de facto-

res de la coagulación (la actividad hemostática de los factores II, VII, IX y X depende de la vitamina K), así como la transformación en urea (ureagénesis a través del ciclo de Krebs-Henseleit) o glutamina del amonio generado en el hígado (catabolismo hepático de los aminoácidos) o en el intestino (acción de la flora proteolítica intestinal sobre los productos nitrogenados de la dieta); *d) metabolismo de hormonas y vitaminas* (p. ej., hidroxilación de la vitamina D₃ en el carbono 25); *f) metabolismo de la bilirrubina* (fig. 14.2), y *g) metabolismo de tóxicos* (v. cap. 6).

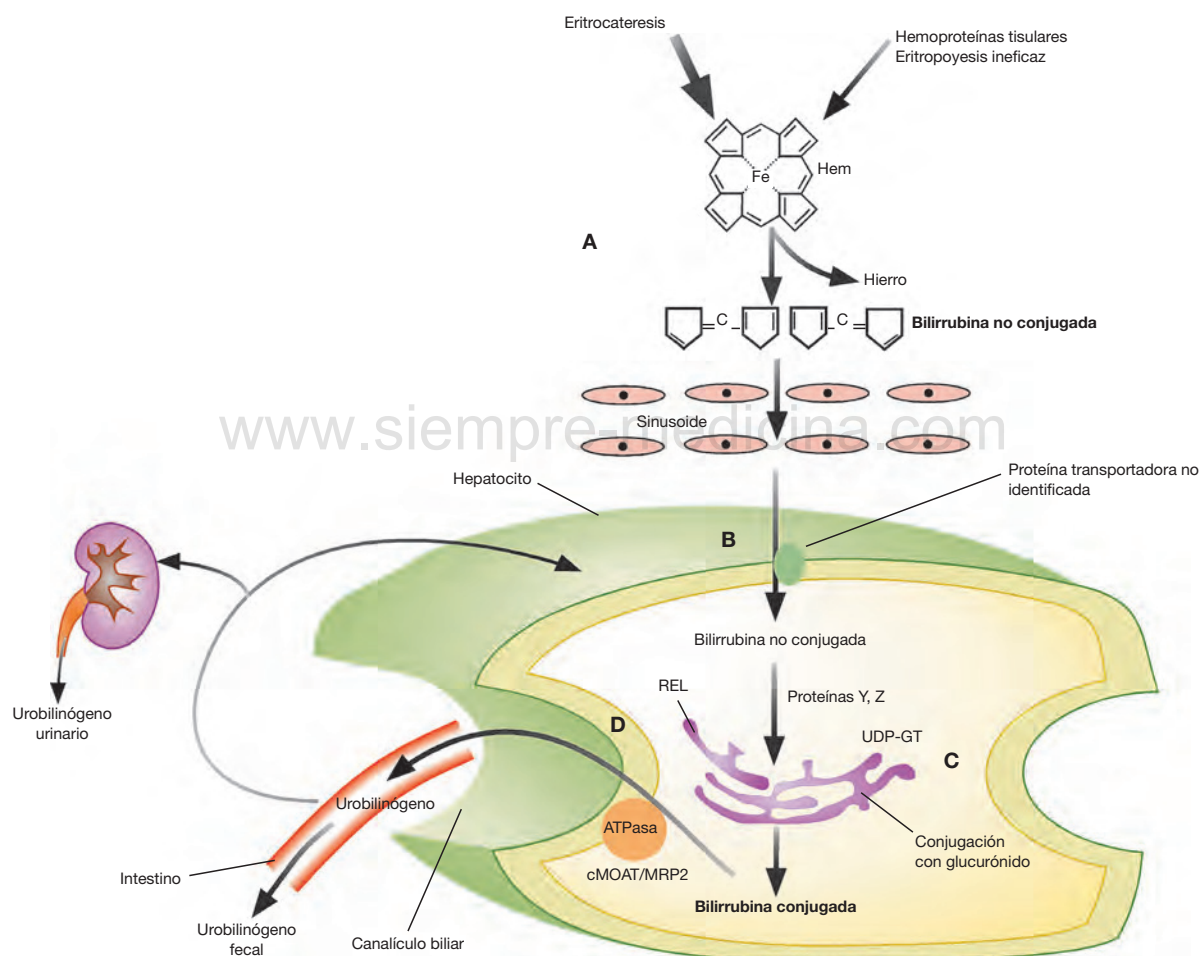


Figura 14-2

Fases del metabolismo de la bilirrubina. A) Producción, transporte plasmático y aporte al hepatocito de la bilirrubina: la bilirrubina es el producto final del metabolismo del hem, procedente en su mayoría de la hemoglobina liberada en la eritrocateresis, y en menor cuantía de la eritropoyesis ineficaz y del catabolismo de hemoproteínas tisulares. Se trata de bilirrubina no conjugada (o indirecta), liposoluble, que es transportada en el plasma unida a albúmina, y accede a la célula hepática a través de los sinusoides. B) Captación de bilirrubina por el hepatocito: la bilirrubina no conjugada pasa al interior de la célula a través de la membrana sinusoidal del hepatocito mediante un proceso de difusión facilitada por una proteína transportadora desconocida, y se fija a proteínas citoplasmáticas Y (ligandina) y Z, que la transportan hasta el retículo endoplásmico. C) Conjugación de la bilirrubina en el retículo endoplásmico liso (REL): por acción de la enzima uridindifosfato-glucuroniltransferasa (UDP-GT) se transfieren a la bilirrubina moléculas de glucurónido procedentes del ácido uridindifosfato-glucurónico, originándose así bilirrubina conjugada (o directa), que por ser hidrosoluble puede eliminarse disuelta tanto en la bilis como en la orina. D) Excreción biliar de bilirrubina conjugada: tras ser transportada hasta la membrana canalicular del hepatocito por proteínas citosólicas, la bilirrubina conjugada es transferida al canalículo biliar mediante el sistema de transporte activo canalicular multiespecífico de aniones orgánicos o cMOAT/MRP2, y a continuación se produce su tránsito a través de las vías biliares, llegando al intestino, donde se transforma en urobilinógeno, que mayoritariamente se excreta por las heces y el resto se absorbe, accede al hígado y se elimina por la bilis y, en pequeña cuantía, por la orina.

Las **vías biliares** son el sistema colector por el que fluye la bilis; las *vías biliares intrahepáticas* se inician en el canalículo biliar, al cual siguen sucesivamente conductillos y conductos biliares, los conductos hepáticos derecho e izquierdo y el conducto hepático común; las *vías biliares extrahepáticas* están representadas en la figura 14.3.

Se entiende por **función biliar** tanto los mecanismos que intervienen en la formación de la bilis (v. fig. 16-2) como la conducción del flujo biliar a través de las vías biliares. La bilis es una solución acuosa constituida por *a) ácidos biliares* (fig. 14.4), sobre todo los primarios (ácido cólico y quenodesoxicólico), sintetizados en el hepatocito a partir del colesterol; *b) electrolitos*, mayoritariamente sodio, cloro y bicarbonato; *c) colesterol*, que se solubiliza en el medio acuoso de la bilis introduciéndose en micelas constituidas por ácidos biliares o ácidos biliares y lecitina (micelas mixtas), o bien integrándose en

vesículas esféricas de lecitina (cuando la concentración de ácidos biliares es alta, como durante la digestión, el colesterol se solubiliza principalmente en las micelas, y cuando es baja, como en el ayuno, lo hace en las vesículas); *d) bilirrubina*, y *e) enzimas*, como la γ -glutamiltanspeptidasa, la fosfatasa alcalina y la 5'-nucleotidasa. Un volumen importante de bilis se almacena en la vesícula, que la vierte al árbol biliar al contraerse durante la digestión por acción de la colescistocina.

Además de las funciones descritas, el hígado desarrolla otras. Así, las células de Kupffer interaccionan con la endotoxina bacteriana y fagocitan antígenos de procedencia intestinal. Las células de Ito activadas secretan componentes de la matriz intercelular (colágeno, fibronectina y proteoglucanos) y expresan filamentos de actina en su citoplasma, lo que les faculta para contraerse, regulando el flujo sanguíneo en los sinusoides hepáticos. Las células *natural killer* residentes hepáticas intervienen *in situ* en la defensa antitumoral y antivírica.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Las pruebas de laboratorio fundamentales nos informan acerca de la función hepatocelular (funciones metabólicas del hepatocito) o biliar (formación de bilis y flujo de la misma a través de la vía biliar), o sirven para evaluar la existencia de necrosis hepatocitaria (citólisis):

Las pruebas que valoran la **función hepatocelular** son:

- *Concentración sérica de albúmina* (valor normal: 3,5-5,5 g/dl).
- *Estudio de la hemostasia secundaria*: comprende las determinaciones del tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y tiempo de trombina; una información detallada de estas pruebas se halla en el capítulo 38. Como la actividad hemostática de los factores de coagulación II, VII, IX y X depende de la vitamina K, cuando el tiempo de protrombina esté alterado será interesante volver a determinarlo tras la administración parenteral de dicha vitamina (prueba de Koller).
- *Amoniemia* (valor normal: 10-80 μ g/dl): evalúa la eficacia de la ureagénesis hepática.
- *Niveles séricos de bilirrubina total* (valor normal: inferior a 1 mg/dl) y *de sus fracciones conjugada y no conjugada*.

Para conocer el estado de la **función biliar** se realizan las siguientes determinaciones:

- *Niveles séricos de bilirrubina total y de sus fracciones*.
- *Fosfatasa alcalina sérica* (valor normal: 40-130 U/l; puede variar dependiendo del método de medida): se trata de una enzima ubicada en las membranas sin-

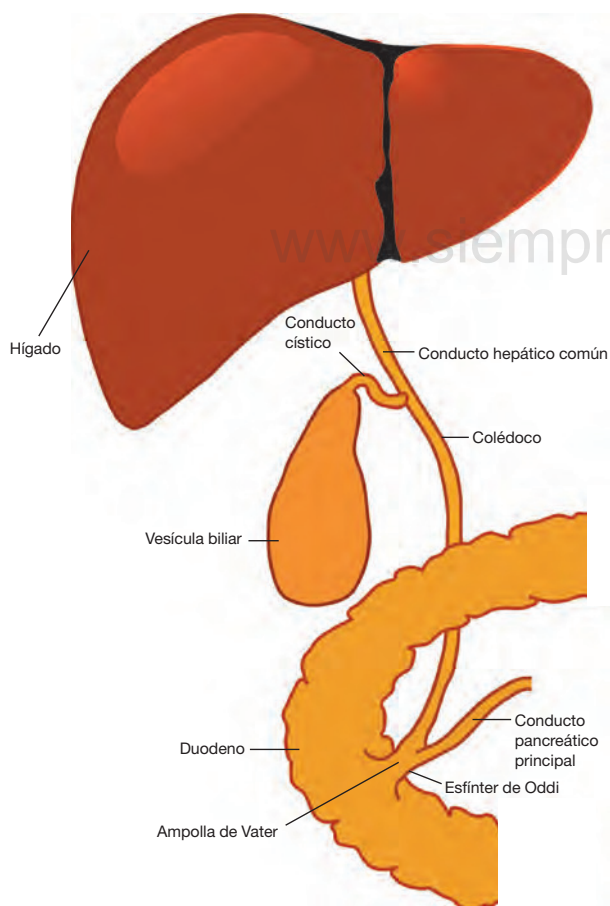


Figura 14-3

Vías biliares extrahepáticas. Están constituidas por el conducto hepático común; el conducto cístico, que aboca a la vesícula, y el colédoco; en su porción final, el colédoco discurre dentro del parénquima pancreático y desemboca en la ampolla de Vater del duodeno, rodeada por el esfínter de Oddi; es frecuente que, poco antes de esta desembocadura, el colédoco y el conducto pancreático principal, o de Wirsung, confluyan en un canal común.

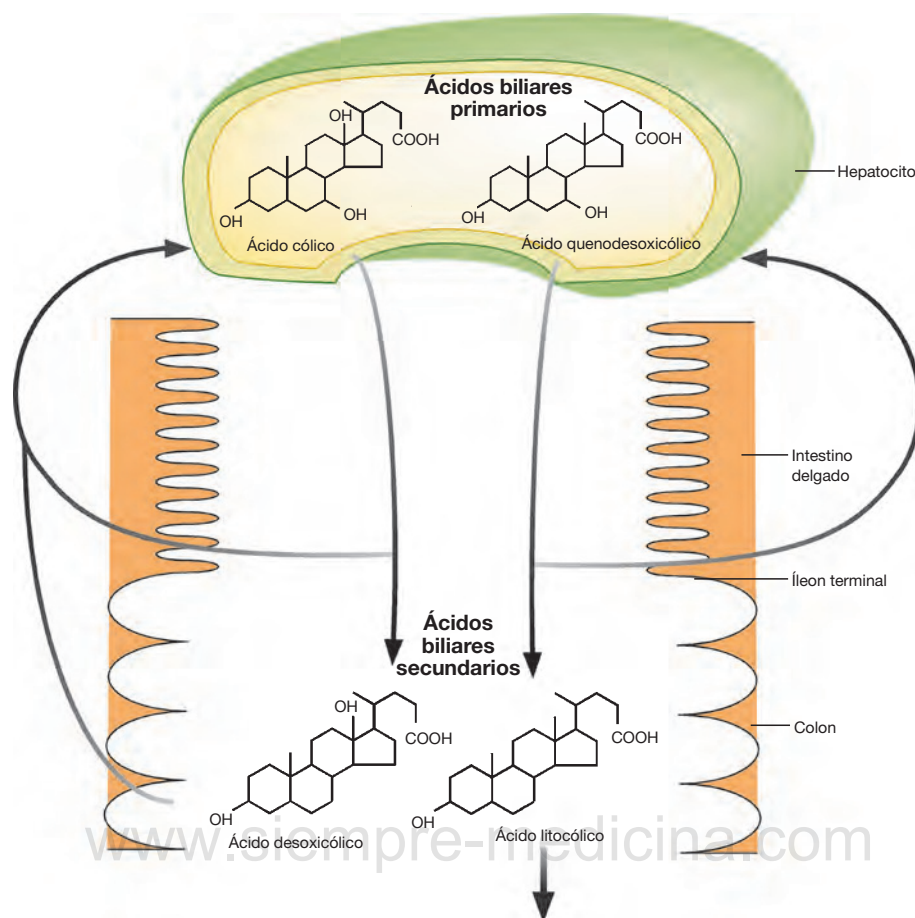


Figura 14-4 Ácidos biliares. Los más abundantes son los ácidos biliares primarios (ácido cólico y quenodesoxicólico), sintetizados en el hepatocito a partir del colesterol y conjugados posteriormente con taurina y glicocola, formando sales biliares. Una vez llegan al intestino incluidos en la bilis, la mayoría de los ácidos biliares se absorben en el íleon terminal, transportándose hasta el hígado, donde son captados en la membrana sinusoidal del hepatocito (circulación enterohepática de los ácidos biliares). El resto de los ácidos biliares accede al colon, y las bacterias allí presentes los desconjugan y dehidroxilan, originándose así los ácidos biliares secundarios (ácidos desoxicólico y litocólico); el ácido desoxicólico se absorbe y transporta al hígado, mientras que el ácido litocólico se excreta por las heces.

usoidal y canalicular del hepatocito, que se excreta por la bilis y, por tanto, aumenta su valor en suero cuando se detiene el flujo biliar (colestasis). Esta enzima también se halla en estructuras extrahepáticas como, por ejemplo, el hueso, y por ello también puede aumentar en la patología ósea (v. cap. 39). Para conocer el origen de la fosfatasa alcalina se pueden cuantificar por separado las fracciones termoestable (sintetizada en el hígado) y termolábil (de producción ósea) de la enzima; o bien determinar el nivel sérico de la enzima γ -glutamyltranspeptidasa (valor normal: inferior a 60 U/l), que también se excreta por la bilis, de tal forma que el incremento concomitante de esta enzima y de la fosfatasa alcalina es un hecho específico de la patología hepática y biliar.

La **citólisis** hepatocitaria hace que las enzimas intracelulares se liberen a la sangre, aumentando sus niveles séri-

cos normales. En la práctica se miden las *transaminasas* o aminotransferasas, entre las que se distingue la alanina aminotransferasa (ALAT), localizada en el citosol, y la aspartato aminotransferasa (ASAT), de la cual se desglosan dos isoenzimas, una de las cuales se halla en el citosol y la otra en las mitocondrias. En algunos laboratorios se mantienen las antiguas denominaciones de transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), correspondiente a la actual ALAT, y de transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), como sinónimo de ASAT. Las concentraciones normales de ASAT y ALAT en el suero se sitúan por debajo de 40 U/l.

Como la ALAT sólo alcanza concentraciones altas en el tejido hepático, la elevación de sus niveles séricos es un dato muy específico de daño hepatocitario. Por el contrario, la ASAT también es abundante en las células cardíacas, las del músculo estriado y en otros tejidos, y por tanto también es posible que el incremento de sus niveles séricos obedezca a una necrosis de dichas estruc-

turas (p. ej., en el infarto de miocardio o en la rabdomiólisis). En la enfermedad hepática por alcohol es característico que se eleve más la ASAT que la ALAT, con una relación ASAT:ALAT ≥ 2 , ya que en el alcoholismo la concentración de ALAT en el interior del hepatocito es infranormal debido a la existencia de un déficit de fosfato de piridoxal, cofactor necesario para la síntesis de dicha enzima.

Junto con las pruebas de laboratorio descritas hasta aquí, **otras determinaciones biológicas** están justificadas cuando se investigan patologías concretas que afectan al hígado; sirvan como ejemplos los marcadores séricos de los virus de la hepatitis, los parámetros del metabolismo del hierro o el cobre (v. cap. 51) y diversos anticuerpos (p. ej., antimitocondriales y antimusculo liso) presentes en algunas enfermedades hepáticas autoinmunes.

Los **estudios morfológicos** del hígado y de las vías biliares incluyen:

- **Ultrasonografía:** es el método más rentable para la valoración inicial de cualquier posible patología hepatobiliar.
- **Tomografía computarizada y resonancia magnética:** son procedimientos diagnósticos complementarios de la ultrasonografía.
- **Gammagrafía hepática:** en la actualidad sólo se suele emplear para esclarecer la naturaleza de determinadas lesiones localizadas en regiones hepáticas concretas (lesiones focales).
- **Gammagrafía de las vías biliares:** se administra un derivado marcado del ácido iminodiacético, que es una sustancia que captan los hepatocitos y se elimina por la bilis, lo que permite la visualización de las vías biliares y la vesícula biliar.
- **Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica:** consiste en inyectar en las vías biliares una sustancia de contraste radiológico a través de un catéter introducido en la ampolla de Vater; con este método se consigue ver las vías biliares intrahepáticas y extrahepáticas y estudiar su patología.
- **Colangiografía transparietohepática:** por punción percutánea del hígado, se inyecta contraste radiológico directamente en las vías biliares intrahepáticas, y desde ellas se accede a las vías biliares extrahepáticas, visualizándose así todo el árbol biliar.
- **Angiografía hepática:** es la representación radiológica de los vasos hepáticos opacificados tras la inyección de un medio de contraste; se usa para estudiar la patología vascular y tumoral del hígado.
- **Elastometría hepática:** es una técnica introducida recientemente, basada en el hecho de que la velocidad con la que se transmiten sonidos de baja frecuencia a través del hígado se correlaciona bien con el grado de fibrosis del parénquima hepático y, por tanto, con su rigidez.

- **Biopsia hepática:** habitualmente se realiza guiando la aguja de punción mediante ultrasonografía.

HIPERBILIRRUBINEMIA E ICTERICIA

Se entiende por hiperbilirrubinemia el incremento de la concentración de bilirrubina total en el suero, por encima de 1 mg/dl. Cuando sus niveles séricos superan 2 mg/dl aparece un signo cardinal en patología hepatobiliar, la **ictericia**, consistente en la coloración amarillenta de la piel y las mucosas debida al depósito de bilirrubina. Dado que este pigmento tiene especial afinidad por los tejidos ricos en fibras elásticas, como la esclerótica, es ahí donde primero se constata ictericia; cuando la hiperbilirrubinemia es muy intensa también se tiñe de amarillo el sudor, y el enfermo incluso puede referir visión amarillenta (xantopsia). No debe confundirse con ictericia la coloración amarillenta exclusivamente cutánea, no de las mucosas, debida al depósito de carotenos en la piel de individuos que ingieren cantidades importantes de alimentos ricos en carotenos (p. ej., zanahorias, naranjas, tomates).

Los mecanismos causantes de hiperbilirrubinemia inciden en alguna de las fases del metabolismo del pigmento (v. fig. 14-2):

- **Producción excesiva de bilirrubina:** se observa en la *hemólisis* y en situaciones en las que aumenta la eritropoyesis ineficaz (v. cap. 36). La producción excesiva se acompaña de un incremento de la bilirrubina aportada al hepatocito, lo que comporta, a su vez, la necesidad de intensificar el mecanismo de conjugación de bilirrubina, por lo que éste llega a ser insuficiente.
- **Defecto de captación hepática de bilirrubina:** algunos medicamentos interfieren específicamente, por un mecanismo competitivo, el transporte de la bilirrubina no conjugada a través de la membrana sinusoidal del hepatocito. El trastorno de la captación puede asociarse con alteraciones de otras fases del metabolismo de la bilirrubina, como ocurre en algunos casos de *síndrome de Gilbert* o bien cuando se produce una *lesión del hepatocito*.
- **Defecto de conjugación:** la bilirrubina no conjugada, insoluble en el medio acuoso de la bilis, queda retenida en el hepatocito y, como consecuencia de esto, refluye a la sangre. El defecto de conjugación está vinculado a una menor actividad de la enzima uridindifosfato-glucuroniltransferasa (UDP-GT), y se observa, por ejemplo, en la *hiperbilirrubinemia neonatal*, el *síndrome de Gilbert* y el *síndrome de Crigler-Najjar* (en este último caso la actividad de la enzima UDP-GT puede ser nula).
- **Defecto de excreción biliar de la bilirrubina conjugada:** a pesar de haberse conjugado correctamente, la

bilirrubina no puede excretarse por la bilis y refluye a la sangre; y al ser hidrosoluble, también pasa desde la sangre a la orina. Es posible distinguir: *a)* trastorno selectivo de la excreción al canalículo biliar de bilirrubina conjugada y de otros aniones orgánicos, que es lo propio del *síndrome de Dubin-Johnson*, en el que se ha demostrado un defecto del sistema transportador cMOAT/MRP2, y del *síndrome de Rotor*, en el que probablemente sea defectuosa alguna proteína encargada de transportar dichas sustancias hasta la membrana canalicular; *b)* defecto de excreción de todos los componentes de la bilis, hecho característico de la *colestasis* (v. cap. 16), y *c)* *lesión del hepatocito*, que unas veces afecta selectivamente a la excreción biliar de bilirrubina y otras condiciona una colestasis.

MANIFESTACIONES

Además de la ictericia de la piel y de las mucosas, también pueden observarse cambios en el color de las heces y de la orina:

- *Heces pleiocrómicas*: son hipercoloreadas porque su contenido de urobilinógeno es alto. Esto se debe a la presencia de un exceso de bilirrubina conjugada en el intestino, por haberse forzado la conjugación hepática de bilirrubina debido a un mayor aporte del pigmento al hepatocito. Por tanto, las heces pleiocrómicas se observarán exclusivamente cuando exista una *producción excesiva de bilirrubina*.
- *Heces hipocólicas o acólicas*: presentan un color pálido, parecido al del yeso; también se usan los vocablos hipocolia y acolia. Reflejan la existencia de un menor contenido fecal de urobilinógeno, como consecuencia de un descenso de su síntesis intestinal, al llegar menos bilirrubina conjugada a la luz digestiva. El reducido acceso de bilirrubina al intestino mediante la bilis puede deberse a: *a)* descenso de bilirru-

bina conjugada presente en el hepatocito, por un *trastorno de captación o conjugación de bilirrubina*, y *b)* cantidad normal de bilirrubina conjugada en el hepatocito, pero existencia de un *defecto de excreción biliar*, lo que reduce la cantidad de bilirrubina conjugada presente en la bilis.

- *Coluria*: este término se refiere a la observación de orina hiperpigmentada, de color pardo, similar al de las bebidas de cola. Traduce específicamente la presencia de un exceso de bilirrubina conjugada en la orina (no de urobilinógeno), lo cual, como se ha indicado antes, siempre refleja un *defecto de excreción biliar*.

Es importante conocer cuál es el tipo de bilirrubina preferentemente aumentado en el suero, diferenciándose tres posibilidades:

- *Hiperbilirrubinemia no conjugada*: la hiperbilirrubinemia a expensas de una elevación preferente de bilirrubina no conjugada puede ser consecuencia de: *a)* una producción excesiva de bilirrubina, ya que al no poderse conjuguar en su totalidad, regurgita bilirrubina no conjugada desde el hepatocito a la sangre; *b)* un defecto de captación de bilirrubina no conjugada, y *c)* un trastorno de conjugación de bilirrubina en el hepatocito.
- *Hiperbilirrubinemia conjugada*: traduce un defecto de excreción biliar de bilirrubina.
- *Hiperbilirrubinemia mixta* (conjugada y no conjugada): se asocia frecuentemente con lesiones del hepatocito, ya que en este caso se alteran tanto la captación hepática como la excreción biliar de bilirrubina.

El *urobilinógeno en la orina* aumenta cuando su absorción intestinal es mayor de lo normal, como consecuencia de una síntesis excesiva de urobilinógeno en el intestino, o lo que es lo mismo, un aumento de producción de bilirrubina.

PUNTOS CLAVE

- La función hepatocelular se evalúa midiendo la concentración sérica de albúmina, realizando las pruebas que estudian la hemostasia secundaria, y determinando la amoniemia y los niveles séricos de bilirrubina total y de sus fracciones conjugada y no conjugada.
- La función biliar se evalúa determinando en el suero la bilirrubina y sus respectivas fracciones, la fosfatasa alcalina y la γ -glutamiltanspeptidasa.
- La citólisis hepatocitaria se traduce por un incremento de los niveles séricos de las transaminasas, como la ALAT, que se halla en el citosol de los hepatocitos, y la ASAT, presente en el citosol y las mitocondrias.
- La hiperbilirrubinemia tiene diversos orígenes: *a)* producción excesiva de bilirrubina (hemólisis o aumento de la eritropoyesis ineficaz); *b)* menor captación hepática de bilirrubina no conjugada (acción de medicamentos y lesión del hepatocito); *c)* trastorno de conjugación en el hepatocito (neonato, síndromes de Gilbert y de Grigler-Najjar), y *d)* defecto de excreción biliar, ya sea de bilirrubina conjugada (síndromes de Dubin-Johnson y de Rotor, lesión del hepatocito) o de todos los componentes de la bilis (colestasis). Las causas incluidas en *a)*, *b)* y *c)* determinan una hiperbilirrubinemia preferentemente no conjugada; las que se incluyen en *d)* cursan con hiperbilirrubinemia conjugada. La hiperbilirrubinemia mixta (conjugada y no conjugada) es propia de las lesiones del hepatocito.
- El principal signo clínico de hiperbilirrubinemia es la ictericia, o coloración amarillenta de la piel y las mucosas, debida al depósito en ellas de bilirrubina cuando su nivel en la sangre es mayor de 2 mg/dl.
- Las heces pleiocrómicas son hipercoloreadas porque contienen mucho urobilinógeno, y las heces hipocólicas o acólicas tienen un color pálido por contener poco urobilinógeno; la pleiocromía aparece cuando aumenta la producción de bilirrubina, mientras que el resto de los trastornos del metabolismo de la bilirrubina se acompañan de hipocolia o acolia.
- El término coluria se refiere a la orina hiperpigmentada, de un color pardo, inducido por la presencia de bilirrubina conjugada (no de urobilinógeno) que accede a la orina al no poder ser excretada por la bilis.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA

MANIFESTACIONES

Encefalopatía hepática

El concepto de insuficiencia hepática o hepatocelular se refiere al fracaso más o menos importante de las múltiples funciones que desempeña el hepatocito. Para que se produzca insuficiencia hepática es preciso que la lesión hepatocitaria subyacente sea difusa (extensa); las lesiones hepáticas focales (p. ej., quistes, tumores) sólo ocasionan insuficiencia hepática cuando son muy numerosas y, por tanto, infiltran una amplia extensión de tejido hepático. El consumo excesivo de alcohol, la exposición a otros agentes tóxicos (p. ej., cobre, hierro, determinados medicamentos) o bien la infección por virus de la hepatitis B o C son las causas más relevantes de la **lesión hepatocelular difusa** en sus diversas variedades anatomopatológicas (necrosis/apoptosis, inflamación y fibrosis) (fig. 15-1).

Lo más habitual es la **insuficiencia hepática crónica**, es decir, de instauración progresiva; sin embargo, el trastorno también puede aparecer de forma aguda, cuya máxima expresión es el llamado **fallo hepático fulminante**.

MANIFESTACIONES

El trastorno del **metabolismo de la bilirrubina** es responsable de *hiperbilirrubinemia mixta* y, eventualmente, de *ictericia* (v. cap. 14).

La alteración más destacada del **metabolismo de los hidratos de carbono** es una *hiperglucemia*, que se atribuye a resistencia periférica a la acción de la insulina y a hiperglucagonemia, esta última como resultado del defectuoso catabolismo hepático del glucagón. Cuando la insuficiencia hepática es grave aparece hipoglucemia, debida a un defecto combinado de la gluconeogénesis y

la glucogenólisis, así como a la depleción de las reservas hepáticas de glucógeno.

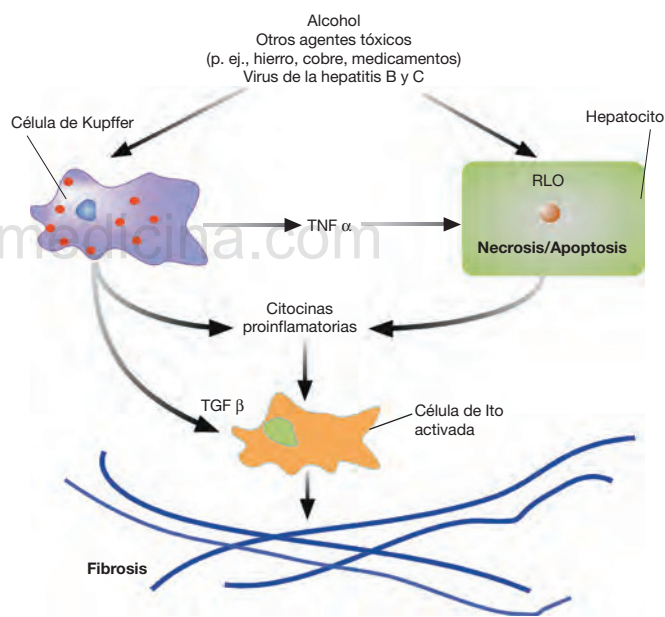


Figura 15-1 Tipos de lesiones hepáticas en la insuficiencia hepatocelular y mecanismos implicados en las mismas. En la necrosis y apoptosis de los hepatocitos intervienen mecanismos inmunológicos (p. ej., el factor de necrosis tumoral alfa [TNF α]), radicales libres de oxígeno (RLO) generados en el propio hepatocito, o la acción citopática de los virus. La inflamación del parénquima hepático es una consecuencia tanto de la necrosis hepatocitaria como de la acción de citocinas proinflamatorias producidas por las células de Kupffer. En la fibrogenesis hepática es relevante la participación del factor β transformante de crecimiento (TGF β), ya que activa la síntesis de colágeno, fibronectina y proteoglicanos por las células de Ito. La fibrogenesis se inicia en la región del acino hepático que rodea la vena centrolobulillar (fibrosis perivenular), y progresivamente se hace más difusa, desestructurando la arquitectura hepática y formando tabiques entre los cuales se acumulan hepatocitos (los denominados nódulos de regeneración); estas alteraciones son las que caracterizan la cirrosis hepática.

En cuanto al **metabolismo lipídico**, destaca la disminución de la síntesis hepática de la enzima lecitín-colesterol-aciltransferasa, necesaria para la constitución de las lipoproteínas de densidad alta, que son las que transportan hacia el hígado el colesterol que captan de los tejidos. Esto eleva la relación normal existente entre el colesterol y los fosfolípidos de la membrana de los eritrocitos, lo que determina su transformación, por ejemplo, en dianoctos (v. cap. 36), y una menor flexibilidad de los hemáties al pasar por el bazo, produciéndose hemólisis.

El trastorno del **metabolismo de las proteínas** se manifiesta por:

- **Hipoalbuminemia:** es debida al descenso de la síntesis hepática de albúmina; teniendo en cuenta que su vida media es de 15-20 días, se comprende que la hipoalbuminemia aparezca cuando la insuficiencia hepatocelular es de curso crónico, no agudo.
- **Hipergammaglobulinemia policlonal con «puente» β - γ :** (v. fig. 49-5): su origen no es la insuficiencia funcional del hepatocito, sino una pérdida de la función de las células de Kupffer. Este trastorno funcional lleva consigo el aclaramiento defectuoso de antígenos de procedencia intestinal, lo que propicia su acceso a la circulación general, la activación del sistema inmune y el consiguiente aumento de la síntesis de inmunoglobulinas. Además, como se razona en el capítulo 18, la hipergammaglobulinemia policlonal también puede estar justificada por la existencia de hipertensión portal.
- **Alteración de las pruebas de hemostasia secundaria:** es consecuencia del defecto de síntesis hepatocitaria de los factores de la coagulación. El trastorno más precoz es un alargamiento del tiempo de protrombina, ya que el factor VII es el primer factor deficitario por tener una semivida muy corta; el tiempo de protrombina no varía significativamente aunque se administre vitamina K por vía parenteral: prueba de Koller negativa. A medida que la insuficiencia hepática se agrava, también se prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activada, y finalmente se le suma un alargamiento del tiempo de trombina.
- **Coagulación intravascular diseminada** (v. cap. 38): en el fallo hepático fulminante es debida a la liberación al torrente circulatorio de factor tisular contenido en el interior de los hepatocitos, una vez se ha producido la muerte de éstos. En las hepatopatías crónicas difusas contribuye al trastorno hematológico la falta de depuración por las células de Kupffer de la endotoxina procedente del intestino, dado que la endotoxemia provoca la liberación del factor tisular contenido en el endotelio vascular.
- **Incremento de la amoniemia:** obedece a un defecto de la ureagénesis, lo cual también determina un descenso de concentración plasmática de urea.

La repercusión de la insuficiencia hepática sobre el sistema endocrino se concreta en trastornos del **eje hipotálamo-hipófisis-gónada:**

- **Hipogonadismo:** en el varón se manifiesta por infertilidad (defecto de la espermatogénesis), disminución de la potencia y la libido; y en la mujer, por amenorrea e infertilidad. Como el hipogonadismo se detecta, sobre todo, en la insuficiencia hepatocelular que acompaña a la cirrosis hepática alcohólica, es probable que sea una consecuencia de la acción directa del alcohol sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gónada.
- **Feminización en el varón:** se traduce por atrofia de los genitales, ginecomastia y distribución de tipo femenino del vello púbico, con frecuente ausencia de vello axilar; entre otras posibilidades, la feminización se ha atribuido a que en los tejidos periféricos hay una mayor conversión en estrógenos de los andrógenos no metabolizados en el hígado.

Ciertas **manifestaciones cutáneas** también se han puesto en relación, entre otros orígenes, con el estado de hiperestrogenismo; constituyen los llamados «*estigmas*» **hepáticos:**

- «**Arañas**» **vasculares:** son lesiones rojas, con una zona central, a veces prominente y pulsátil, que corresponde a una arteriola dilatada, de la cual parten ramificaciones periféricas de disposición radiada, a modo de patas de araña, que son dilataciones de las vénulas y los capilares; al presionar sobre la arteriola central, los vasos se vacían y la lesión cutánea empalidece. Se distribuyen principalmente por el territorio cutáneo correspondiente a la vena cava superior (cara, cuello, mitad superior del tórax y extremidades superiores).
- **Eritema palmar:** es un enrojecimiento de aspecto moteado de las eminencias tenar e hipotenar, que en ocasiones se extiende hasta las yemas de los dedos.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

La encefalopatía hepática comprende un conjunto de manifestaciones neurológicas paradigmáticas de la insuficiencia hepática grave. Se trata de una encefalopatía funcional o metabólica, ya que no se detecta daño en las neuronas y, además, es reversible cuando mejora la función hepática. Aunque no se conoce completamente su mecanismo íntimo, la hipótesis más aceptada es que intervienen **sustancias procedentes del intestino** que, al no poderse metabolizar correctamente en el hígado, pasan a la circulación sistémica y, a través de la barrera hematoencefálica, al encéfalo, donde ejercen un efecto neurotóxico (fig. 15-2). Su acceso al sistema nervioso central es aún

mayor cuando la insuficiencia hepática se acompaña de hipertensión portal y circulación colateral portosistémica (v. cap. 18), como ocurre en la cirrosis hepática, ya que en esa situación la sangre portal se deriva directamente, sin pasar por el lecho hepático, al torrente circulatorio sistémico (fig. 15-2). Por ello, si bien no son sinónimos, es frecuente usar de forma indistinta los conceptos de encefalopatía hepática y **encefalopatía portosistémica**.

Aunque han sido muchas las sustancias candidatas, en la actualidad sólo se consideran relevantes en la génesis de la encefalopatía hepática las siguientes:

- **Amonio:** es el mediador más clásico de la encefalopatía hepática. Es sintetizado en el colon al actuar la flora proteolítica intestinal sobre las proteínas de la dieta, accede en exceso a la circulación sistémica, atraviesa la barrera hematoencefálica y sigue varias vías metabólicas en el encéfalo (fig. 15-2): *a)* en las neuronas se une con α -cetoglutarato, uno de los integrantes del ciclo de Krebs, con el consiguiente descenso de la síntesis de ATP y depleción de las reservas energéticas neuronales, y *b)* en los astrocitos la unión del amonio con glutamato da lugar a la síntesis de glutamina, lo que supone, por una parte, un con-

sumo de glutamato y un defecto de neurotransmisión excitadora inducida por dicha sustancia y, por otra parte, una mayor neurotransmisión inhibitoria dependiente de la serotonina, producto derivado del triptófano que entra en la neurona en intercambio con la glutamina. Asimismo, la acción osmótica de la glutamina atrae agua hacia el interior de los astrocitos y provoca edema cerebral; esto último sólo ocurre en el fallo hepático fulminante.

Diversas observaciones apoyan la intervención del amonio en la encefalopatía hepática: *a)* la alimentación rica en proteínas o la hemorragia digestiva son circunstancias que provocan una mayor producción de amonio en el intestino y actúan como factores coadyuvantes de la encefalopatía; *b)* la reducción de la síntesis intestinal de amonio se asocia con una mejoría clínica de la encefalopatía, y *c)* existe una buena correlación entre la concentración de glutamina en el líquido cefalorraquídeo y la intensidad de la encefalopatía. Sin embargo, no siempre hay un paralelismo entre los niveles circulantes de la amoniemia y el grado de encefalopatía, lo que se ha tratado de explicar por cambios en el acceso de amonio en el sistema nervioso central.

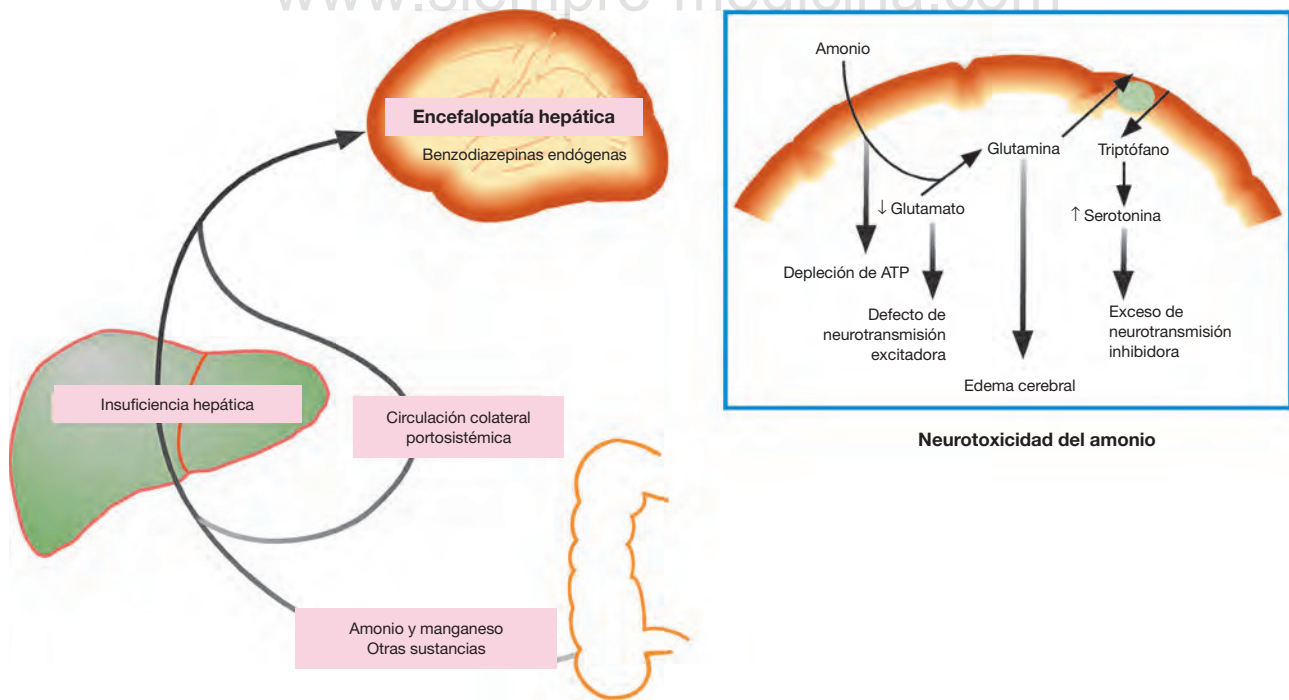


Figura 15-2 Factores implicados en la génesis de la encefalopatía hepática. Como consecuencia de la insuficiencia hepática y de la circulación colateral portosistémica, acceden al cerebro productos de procedencia intestinal (amonio y manganeso) o generados en el propio sistema nervioso central, que debido a su neurotoxicidad promueven el desarrollo de la encefalopatía hepática. La neurotoxicidad del amonio se concreta en: depleción de la reserva energética neuronal vinculada a ATP; descenso de la neurotransmisión excitadora mediada por glutamato; aumento de la síntesis de glutamina que, por su acción osmótica, provoca un edema cerebral, e incremento de los niveles intracelulares tanto de triptófano, por intercambio con glutamina, como de serotonina, lo que se asocia con una mayor neurotransmisión inhibitoria.

- **Benzodiazepinas endógenas:** se ha planteado la posibilidad de que estas sustancias se generen en el sistema nervioso central a partir de precursores sintetizados por la flora intestinal y activen la neurotransmisión inhibitoria mediada por el ácido γ -aminobutírico (GABA).
- **Manganeso:** aumenta su concentración plasmática y sus niveles en la circulación cerebral como consecuencia de la derivación portosistémica de la sangre, acumulándose especialmente en el sistema extrapiramidal; de ahí que el manganeso se haya involucrado específicamente en el origen de determinados síntomas extrapiramidales que, a veces, se observan en la encefalopatía hepática.

Entre las **manifestaciones** de la encefalopatía hepática destaca el trastorno de la consciencia, que evoluciona desde un *estado confusional agudo* hasta el *coma metabólico*, también denominado coma hepático. Un signo neurológico precoz es la *asterixis* o temblor aleateante (*flapping tremor*) (fig. 15-3): movimientos involuntarios repetitivos de flexión-extensión de la muñeca (como un aleteo), que se presentan en forma de salvas cuando el paciente mantiene las manos en dorsiflexión, con los dedos extendidos y separados; se trata de pérdidas momentáneas del tono postural que no deben confundirse con un temblor genuino. También suele apreciarse «*fetor*» hepático, un olor dulzón del aliento, que probablemente es

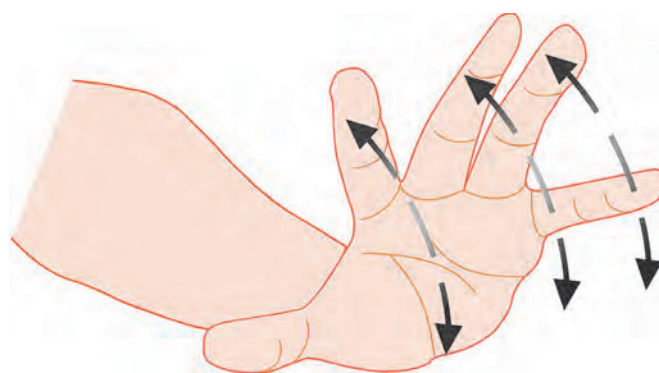


Figura 15-3 Asterixis o temblor aleateante.

debido a la exhalación de sustancias sulfuradas de procedencia intestinal (p. ej., mercaptanos), que el hepatocito insuficiente no metaboliza. En los enfermos con fallo hepático fulminante se presenta un síndrome de *hipertensión intracraneal* como consecuencia del edema cerebral.

Otras manifestaciones neurológicas posibles de la encefalopatía hepática son, por ejemplo, síndrome piramidal o extrapiramidal, apraxia de la construcción, imposibilidad para ordenar correlativamente una serie de números, etc.

El electroencefalograma muestra un enlentecimiento progresivo de la frecuencia de las ondas que lo componen.

PUNTOS CLAVE

- La insuficiencia hepática o hepatocelular, es el fracaso de las funciones del hepatocito. Siempre es la consecuencia de lesiones hepatocitarias difusas, producidas por enfermedades de evolución crónica y, ocasionalmente, aguda. Se denomina fallo hepático fulminante a la insuficiencia hepática aguda y grave.
- Las principales manifestaciones metabólicas de la insuficiencia hepática son hiperbilirrubinemia mixta; cambios de la glucemia; hipoalbuminemia; alargamiento del tiempo de protrombina, que no se corrige aunque se administre vitamina K por vía parenteral; descenso de la concentración sérica de urea, y aumento de la amoniemia.
- La encefalopatía hepática es un trastorno funcional resultante del efecto neurotóxico ejercido por productos que se generan en el intestino, y que al no poder metabolizarse en el hepatocito insuficiente acceden en exceso a la circulación sistémica y al encéfalo. El acceso es mayor cuando la hepatopatía se acompaña de hipertensión portal con circulación colateral portosistémica, ya que esto último permite el paso directo a la circulación general de las sustancias tóxicas producidas en el intestino. Por ello suelen usarse indistintamente los términos encefalopatía hepática y encefalopatía portosistémica.
- El tóxico más clásico implicado en el desarrollo de la encefalopatía hepática es el amonio; también deben intervenir otras sustancias, como las benzodiazepinas endógenas o el manganeso.
- Entre las manifestaciones de la encefalopatía hepática destaca el trastorno de la consciencia, en forma de estado confusional agudo y coma metabólico, también denominado coma hepático. Un signo neurológico precoz es la asterixis o temblor aleateante. También suele apreciarse «fetor» hepático, y en los enfermos con fallo hepático fulminante se presenta un cuadro de hipertensión intracraneal debido a edema cerebral.

PATOLOGÍA DE LAS VÍAS BILIARES

LITIASIS BILIAR

Manifestaciones

COLESTASIS

Manifestaciones

LITIASIS BILIAR

Es la presencia de cálculos en la luz de la vía biliar extrahepática. Dichos cálculos son estructuras cristalinas resultantes de la precipitación de sustancias que no han podido ser solubilizadas en el medio acuoso de la bilis. Atendiendo a su composición, se diferencian:

- *Cálculos de colesterol*: son los más comunes; contienen monohidrato de colesterol.
- *Cálculos pigmentarios*: están compuestos por bilirrubinato de calcio.

Ambos se forman en la vesícula biliar (rara vez en el colédoco) y, ocasionalmente, pueden pasar a otras regiones de la vía biliar. Diversos son los factores que promueven la constitución de un cálculo biliar (**litogénesis**). La **formación de cálculos pigmentarios** tiene lugar cuando la bilis está sobresaturada de bilirrubina no conjugada, lo que produce su precipitación en el medio acuoso biliar. Hay que recordar que, además de la bilirrubina conjugada, la bilis también contiene una pequeña cantidad de bilirrubina no conjugada, y se sobresatura de ella cuando aumenta su excreción hepática, como ocurre en la *hemólisis crónica*, o bien cuando se produce la desconjugación de la bilirrubina conjugada disuelta en la bilis, lo que ocurre cuando ésta se infecta por gérmenes productores de glucuronidasa.

La **formación de cálculos de colesterol** es más compleja y en ella intervienen varias circunstancias:

- *Sobresaturación biliar de colesterol*: significa que la bilis contiene una cantidad de colesterol superior a la que normalmente puede solubilizarse incorporándose en micelas mixtas de ácidos biliares y lecitina. La bilis se sobresatura de colesterol cuando éste es secretado en exceso al canalículo biliar (p. ej., en la obesidad, en individuos con dietas hipocalóricas), o bien cuando la bilis contiene menos ácidos biliares (p. ej., patología o resección del íleon terminal, que comporta un defecto de la circulación enterohepática de ácidos biliares; v. fig. 13-7). El exceso de colesterol biliar es transportado en vesículas esféricas formadas por lecitina, pero estas estructuras son inestables, tienden a fusionarse entre ellas y a formar cristales líquidos que, al ser también inestables, precipitan, constituyendo cristales sólidos de colesterol (fenómeno de la nucleación). Una vez formado el cálculo de colesterol, crece por aposición sucesiva de más cristales. A veces, no obstante, el tamaño de los cristales es muy pequeño (*microlitiasis* o «barro biliar»).
- *Hipomotilidad de la vesícula biliar*: determina una estasis de la bilis contenida en su interior, lo cual favorece la litogénesis. Esto ocurre, por ejemplo, en el ayuno prolongado o en pacientes que reciben alimentación parenteral.
- *Nucleación acelerada del colesterol*: puede producirse por exceso de factores que la promueven (p. ej., mucina secretada por la mucosa de la vesícula) o por defecto de los que la inhiben (p. ej., apoproteínas AI y AII, presentes en la bilis).

MANIFESTACIONES

Los cálculos son asintomáticos cuando permanecen en la vesícula biliar, mientras que las manifestaciones se presentan cuando alguno de ellos la abandona y obstruye.

ye la luz del cístico, del colédoco o, excepcionalmente, del intestino delgado (fig. 16-1):

- **Cólico hepático o biliar:** surge tanto cuando se obstruye la luz del cístico como la del colédoco. Es un dolor abdominal agudo producido por la distensión de la pared de la vía biliar que provoca la bilis retenida por detrás del obstáculo. El término cólico, como sinónimo de intermitencia de la intensidad del dolor, es inadecuado, ya que éste suele ser continuo; tiene las características generales del dolor de tipo visceral (v. cap. 59) y se localiza preferentemente en el epigastrio y el hipocondrio derecho, y con frecuencia también en la región del omóplato y hombro derechos (dolor referido). Suele aparecer tras una comida rica en grasa, porque promueve el vaciamiento de la vesícula y el consiguiente arrastre de cálculos localizados en ella.
- Además del cólico biliar, la obstrucción del conducto cístico comporta otras posibles consecuencias: *a) hidropesía vesicular*, que es una dilatación de la vesícula biliar a causa de la retención de bilis y la acu-

mulación de moco y líquido secretados por las células epiteliales de la mucosa (de acuerdo con la ley de Courvoisier-Terrier [v. más adelante], la dilatación de la vesícula requiere que su pared sea aún distensible); *b) colecistitis aguda*, inflamación de la vesícula biliar debida a la isquemia de la mucosa por distensión de la pared y a la colonización bacteriana de la misma, que se expresa por dolor abdominal de tipo somático (por inflamación del peritoneo que recubre la vesícula) localizado en el hipocondrio derecho, más intenso al palpar por debajo de la última costilla, lo cual, además, puede provocar que el enfermo detenga la respiración, detalle que se conoce como signo de Murphy, y *c) empiema vesicular* o acumulación de material purulento ocupante de toda la luz de la vesícula biliar, como resultado de la evolución de la colecistitis.

- **Colestasis extrahepática:** la produce la obstrucción del colédoco.
- **Pancreatitis aguda:** es la consecuencia de una obstrucción del conducto común para el colédoco y el conducto pancreático principal.
- **Íleo biliar:** es una manifestación infrecuente de la litiasis biliar; consiste en la oclusión de la luz del íleon terminal por un cálculo biliar grande, que accede a este tramo digestivo tras su paso desde la vesícula a la luz del duodeno a través de una vía anormal que comunica ambas estructuras (fístula biliodigestiva).

COLESTASIS

Se trata de una situación cuyo denominador común es la menor llegada de bilis al duodeno, ya sea porque existe un impedimento mecánico para el flujo biliar normal o porque está afectada la propia formación del fluido biliar. A consecuencia de lo anterior, todos los componentes de la bilis (ácidos biliares, bilirrubina conjugada, colesterol, enzimas, etc.) se acumulan en el hígado y regurgitan a la sangre. Se distinguen dos tipos de colestasis: la extrahepática y la intrahepática.

La **colestasis extrahepática** se debe a una obstrucción de la luz del conducto hepático común o del colédoco, lo que impide total o parcialmente el flujo de bilis. El obstáculo mecánico puede ser intraluminal (lo más frecuente es un cálculo en el colédoco, procedente de la vesícula), parietal (p. ej., colangiocarcinoma, cicatriz retráctil de la pared de la vía biliar) o extrínseco (p. ej., cáncer de la cabeza del páncreas).

Un mecanismo de **colestasis intrahepática** es la *obstrucción mecánica de la luz de las vías biliares intrahepáticas*, que es lo que ocurre en una enfermedad autoinmune denominada cirrosis biliar primaria, en la cual el infiltrado inflamatorio obstruye y destruye las vías biliares intrahepáticas. A menudo, sin embargo, *no existe*

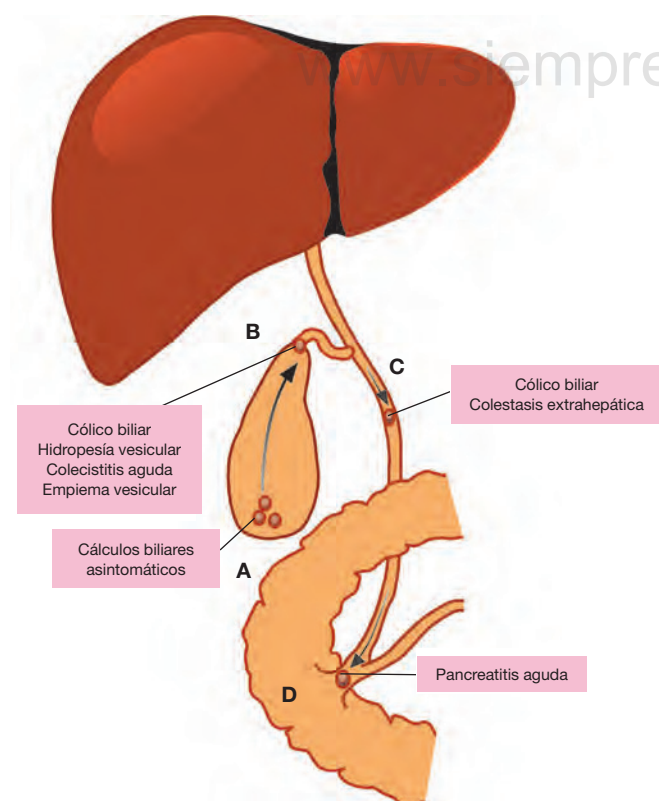


Figura 16-1 Manifestaciones de la litiasis biliar. A) cálculos libres en la luz de la vesícula biliar. B) obstrucción del conducto cístico. C) obstrucción del colédoco. D) obstrucción del conducto común formado por el colédoco y el conducto pancreático principal. Las flechas indican la trayectoria del cálculo.

MANIFESTACIONES

obstrucción biliar, y la colestasis intrahepática se explica por algún trastorno de los mecanismos que intervienen en la formación de la bilis (fig. 16-2). Como ejemplos cabe citar determinados defectos de las bombas ATPasa que intervienen en la captación de ácidos biliares en el hepatocito, alteraciones del transporte intrahepatocitario o de la excreción al canalículo biliar de bilirrubina y ácidos biliares, o la defectuosa contracción de los microfilamentos de actina-miosina pericanaliculares que impulsan la bilis por las vías biliares intrahepáticas. Entre las posibles causas de colestasis intrahepática no obstructiva, se incluyen defectos genéticos (colestasis hereditaria), la administración de diversos fármacos (p. ej., estrógenos, fenotiazina) y los virus de la hepatitis o el consumo excesivo de alcohol.

Entre ellas, destaca la tétada de ictericia, coluria, acolia y prurito:

- **Ictericia:** se presenta cuando la bilirrubinemia supera 2 mg/dl; como su causa es una excreción biliar defectuosa de la bilirrubina, la ictericia se acompaña de *coluria* y *acolia* (v. cap. 14).
- **Prurito:** tradicionalmente se atribuye a una irritación de las terminaciones nerviosas sensitivas cutáneas provocada por los ácidos biliares que regurgitan a la sangre, aunque es probable que también intervengan en su génesis otras sustancias. Se acompaña de lesiones de rascado en la piel y puede constituir la forma

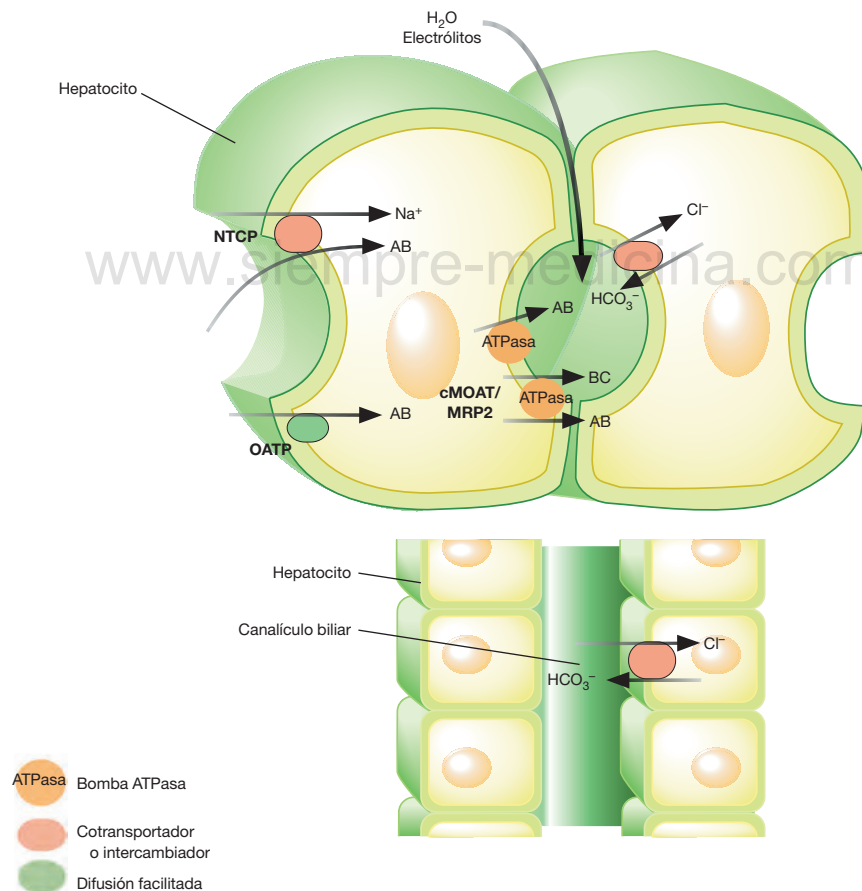


Figura 16-2 Principales mecanismos que intervienen en la formación de bilis. Los ácidos biliares (AB) que retornan al hígado a través de la circulación enterohepática son captados en la membrana sinusoidal del hepatocito mediante un cotransportador de sodio y ácidos biliares dependiente de la bomba Na⁺/K⁺ ATPasa, denominado cotransportador de sodio y taurocolato (NTCP); también pueden penetrar en la célula mediante el sistema OATP. A continuación, junto con los ácidos biliares sintetizados en el hepatocito, son transportados hasta la membrana canalicular del hepatocito mediante proteínas citosólicas o bien en el interior de vesículas que se desplazan gracias a la actividad motora de microtúbulos del citoesqueleto. Los ácidos biliares se excretan a la bilis mediante sistemas de transporte activo vinculados a bombas ATPasa; por ejemplo, el sistema cMOAT/MRP2, que interviene en la excreción biliar de aniones orgánicos como la bilirrubina conjugada (BC) y los xenobióticos. Los ácidos biliares presentes en el canalículo biliar crean un gradiente osmótico que arrastra hacia él agua y electrolitos (cloro y sodio) del plasma. El bicarbonato se incorpora a la bilis mediante un intercambiador cloro-bicarbonato.

de presentación de la colestasis, antes de que aparezcan otras manifestaciones.

- **Síndrome de maldigestión-malabsorción:** el menor acceso de ácidos biliares al intestino altera la etapa biliar de la digestión intestinal (v. cap. 13). En este contexto disminuye la absorción de vitamina K, porque es liposoluble, y ello determina un alargamiento del tiempo de protrombina, que se corrige cuando dicha vitamina se administra por vía parenteral (prueba de Koller positiva); esto contrasta con el resultado negativo de la prueba propio de la insuficiencia hepática (v. cap. 15).
- **Alteración de las pruebas de función biliar:** se eleva la bilirrubinemia, a expensas de bilirrubina conjugada, y aumentan las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina (es probable que, además de regurgitar a la sangre, en la colestasis aumente la síntesis de esta enzima) y de γ -glutamiltanspeptidasa.
- **Hipercolesterolemia:** es debida a la regurgitación de colesterol a la sangre; gran parte del colesterol regurgitado lo transportan unas partículas lipoproteicas anómalas, de baja densidad, denominadas lipoproteínas X que, además, contienen fosfolípidos y una apoproteína. En el origen de la lipoproteína X interviene una menor actividad de la enzima lecitín-colesterol-aciltransferasa, lo que determina que parte del colesterol no pueda ser esterificado e incorporado a las lipoproteínas de densidad alta, y al quedar libre lo transportan las nuevas lipoproteínas.

Manifestaciones de la colestasis extrahepática

Además de las manifestaciones descritas, comunes a cualquier forma de colestasis, en la extrahepática se puede constatar:

- **Hepatomegalia:** la produce la bilis retenida en el hígado. Además, la acumulación hepática de ácidos biliares puede propiciar una *citólisis*; los más tóxicos son los monohidroxilados (p. ej., ácido litocólico), que precisamente son los más abundantes porque en la colestasis extrahepática está alterada la capacidad de hidroxilación hepática de ácidos biliares. La citólisis cursa con un incremento moderado de los niveles séricos de transaminasas.
- **Infección de la bilis retenida:** la estasis biliar favorece la infección de la bilis y la consiguiente inflamación del colédoco (*colangitis*). Se manifiesta por la clásica *triada de Charcot*: a) dolor localizado en el cuadrante abdominal superior derecho, por la distensión de la pared de la vía biliar que produce la bilis retenida; b) fiebre, y c) ictericia.
- **Dilatación de las vías biliares por encima del obstáculo:** es la consecuencia de la acción mecánica de la bilis retenida; afecta tanto a las vías biliares extrahepáticas como a las intrahepáticas y se pone en evidencia mediante ultrasonografía u otras técnicas de imagen. Ocasionalmente se produce una dilatación de la vesícula biliar, perceptible incluso por inspección o palpación del abdomen. De acuerdo con la *ley de Courvoisier-Terrier*, dicha dilatación sólo estará presente si la pared vesicular es distensible, y esto únicamente ocurre cuando la vesícula biliar no ha albergado cálculos en su interior, ya que, en caso contrario, los cálculos propiciarían la inflamación de la pared vesicular y su consiguiente esclerosis y rigidez. Por tanto, se excluirá en principio un posible cálculo en la vía biliar extrahepática como causa de una vesícula dilatada, y habrá que considerar otras posibilidades como, por ejemplo, la compresión extrínseca del colédoco por una neoplasia de la cabeza del páncreas.

PUNTOS CLAVE

- Los cálculos biliares son estructuras cristalinas resultantes de la precipitación de sustancias insolubles en el medio acuoso de la bilis, como colesterol en cantidades superiores a las que pueden solubilizarse en el interior de micelas mixtas o bilirrubina no conjugada (en las hemólisis crónicas).
- Los cálculos biliares son asintomáticos mientras permanecen en la vesícula biliar, pero pueden originar alguna de las siguientes consecuencias cuando la abandonan: cólico hepático, hidropesía vesicular (dilatación de la vesícula biliar debida al estancamiento de bilis), colecistitis aguda, empiema vesicular (acumulación de material purulento en la vesícula biliar), colestasis extrahepática, pancreatitis aguda o íleo biliar.
- El hecho característico de la colestasis es un defecto de llegada de bilis al duodeno por fracaso de la función biliar. La colestasis extrahepática se debe a un obstáculo mecánico del conducto hepático común o del colédoco; la colestasis intrahepática puede ser la consecuencia de un trastorno de los mecanismos que intervienen en la formación de la bilis, o bien de una obstrucción mecánica de las vías biliares intrahepáticas.
- La tétrada característica de la colestasis es ictericia, coluria, acolia y prurito. La colestasis extrahepática puede asociarse con hepatomegalia, infección de la bilis retenida y dilatación de las vías biliares por encima del obstáculo.

PATOLOGÍA DEL PÁNCREAS

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

PATOLOGÍA DEL PÁNCREAS EXOCRINO

Manifestaciones

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Las **pruebas de laboratorio** más útiles para el estudio de la patología del páncreas exocrino son:

- **Determinación de enzimas pancreáticas en el suero:** se valora fundamentalmente la amilasa y la lipasa.
- **Pruebas de función pancreática exocrina:** puede realizarse el análisis directo del jugo pancreático (agua, bicarbonato, enzimas) obtenido por sondaje duodenal en condiciones basales y tras la estimulación de la secreción enzimática del páncreas con colecistocinina, y de la de agua y electrolitos con secretina (*test de secretina-colecistocinina*). También es posible valorar indirectamente la secreción pancreática exocrina administrando por vía oral un sustrato de las enzimas secretadas por el páncreas, y determinando posteriormente los productos resultantes de la acción enzimática. Por ejemplo, en el *test del pancreolauril* se administra dilaurato de fluoresceína, que es hidrolizado por la secreción pancreática, escindiéndose en ácido láurico y fluoresceína, la cual se absorbe por el intestino y se excreta en la orina, donde se determina.

Entre los **estudios morfológicos** del páncreas, los que tienen más interés son:

- **Técnicas de imagen:** ultrasonografía abdominal, tomografía computarizada y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica inyectando un producto de contraste en el conducto de Wirsung.

- **Punción-aspiración del páncreas** con una aguja fina: se realiza identificando al mismo tiempo la víscera mediante ultrasonografía o tomografía computarizada.

PATOLOGÍA DEL PÁNCREAS EXOCRINO

La patología del páncreas exocrino comprende: *a) pancreatitis aguda*, que está causada por litiasis biliar o consumo excesivo de alcohol, y presenta peculiaridades con respecto a los procesos inflamatorios que afectan a otros órganos (fig. 17-1); *b) pancreatitis crónica*, relacionada generalmente con el alcohol, que conduce a una atrofia progresiva del tejido pancreático, con sustitución del mismo por tejido fibroso; *c) fibrosis quística o mucoviscidosis*, la enfermedad genética más frecuente en la raza blanca, en la cual es defectuosa la síntesis de una proteína constitutiva de un canal para el cloro, lo que determina una disminución del contenido de cloro y, por extensión, también el de sodio y agua, tanto en el jugo pancreático como en otras secreciones (p. ej., secreción mucosa del intestino o del aparato respiratorio), aumentando así su viscosidad y propiciando con ello la obstrucción de los conductos de drenaje, y *d) cáncer de páncreas*.

MANIFESTACIONES

Las manifestaciones más habituales de la patología que afecta al páncreas exocrino son:

- **Dolor abdominal:** destaca como síntoma de presentación de la pancreatitis y de los tumores del páncreas. Tiene las características generales del dolor de tipo visceral, y algunos detalles sugieren su origen pancreático: se localiza en el epigastrio, región periumbilical o el hipocondrio izquierdo; a veces el enfermo lo refiere en la espalda, y en todos los casos es más intenso en posición de decúbito supino, disminuyendo al sentarse y al flexionar el tronco sobre las piernas, ya

que ello reduce la presión ejercida en el retroperitoneo por la inflamación o el tumor del páncreas.

El dolor es la consecuencia de una estimulación directa de las terminaciones nerviosas sensitivas de la víscera y de las estructuras peripancreáticas ejercida por mediadores de la inflamación o por compresión tumoral. En la pancreatitis crónica el dolor suele presentarse tras ingerir alimentos o alcohol; se atribuye a que, al no poder circular libremente por los conductos el jugo secretado en ese momento, ya que están comprimidos por tejido fibroso, el jugo se estanca y la pared se distiende, generándose así el dolor.

- **Síndrome de maldigestión-malabsorción:** refleja una insuficiencia pancreática exocrina y la correspondiente alteración de la etapa pancreática de la diges-

tión (v. cap. 13). Se observa en la pancreatitis crónica y en la fibrosis quística.

- **Colestasis extrahepática:** es el resultado de la compresión de la región terminal del colédoco por un cáncer de la cabeza del páncreas, por el edema inflamatorio presente en la pancreatitis aguda o por la proliferación de tejido conjuntivo presente en la pancreatitis crónica.
- **Alteración de pruebas biológicas:** es característica de la pancreatitis aguda la elevación de los niveles séricos de amilasa y lipasa, ya que la necrosis de los acinos determina la salida hacia la sangre de las enzimas pancreáticas contenidas en ellos (fig. 17-1). La insuficiencia pancreática se manifiesta por la alteración de las pruebas funcionales del páncreas exocrino.

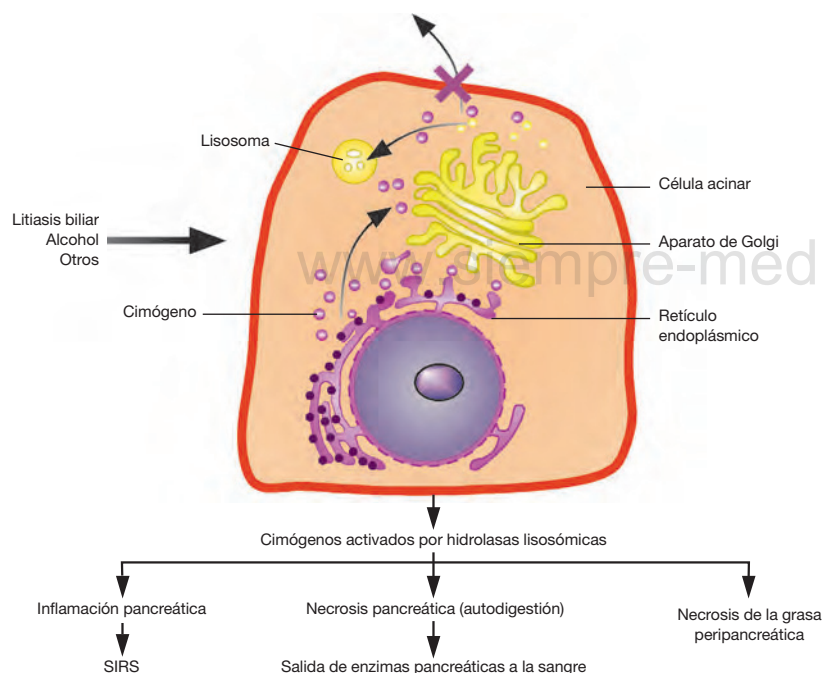


Figura 17-1 Fisiopatología de la pancreatitis aguda. La litiasis biliar y el consumo excesivo de alcohol, fundamentalmente, propician en las células de los acinos del páncreas exocrino un bloqueo de la secreción a la sangre de zimógenos (proenzimas, o formas inactivas, de las enzimas tripsina, quimiotripsina, elastasa, carboxipeptidasa y fosfolipasa). Los zimógenos no secretados acceden a los lisosomas, donde son activados por hidrolasas; inicialmente se activa el tripsinógeno, que se transforma en tripsina, y ésta a su vez activa en cascada el resto de proenzimas. Y son las propias enzimas, ya activas, las que inducen inflamación y necrosis del páncreas (autodigestión pancreática), así como necrosis de la grasa peripancreática. La necrosis glandular provoca el paso de enzimas al torrente circulatorio, elevándose sus niveles séricos; las que se determinan habitualmente en la práctica clínica son la amilasa y la lipasa. No es infrecuente en la pancreatitis aguda que las citocinas proinflamatorias sean causantes de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

PUNTOS CLAVE

- La patología del páncreas exocrino incluye la pancreatitis aguda o crónica, los tumores pancreáticos y la mucoviscidosis.
- Las manifestaciones más relevantes de la patología del páncreas exocrino son: dolor abdominal;

insuficiencia pancreática exocrina con síndrome de maldigestión-malabsorción (pancreatitis crónica), a la que suele asociarse un síndrome diabético por insuficiencia pancreática endocrina; colestasis extrahepática y elevación de los niveles séricos de amilasa y lipasa.

PATOLOGÍA VASCULAR DEL APARATO DIGESTIVO

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

HIPERTENSIÓN PORTAL

Manifestaciones

ISQUEMIA INTESTINAL

Repercusiones funcionales y estructurales Manifestaciones

HEMORRAGIA DIGESTIVA

Hemorragia digestiva evidente Hemorragia digestiva oculta

mientos invasivos, como la punción transhepática percutánea de la vena porta bajo control ecográfico. Es menos peligroso determinar dicha presión por métodos indirectos. Con esta finalidad, se introduce en la vena yugular interna o en la vena femoral un catéter provisto de un balón en su extremo distal, y se hace avanzar hasta situarlo en el interior de una vena suprahepática, midiéndose en ese momento la *presión suprahepática libre*. Si a continuación se ocluye el flujo sanguíneo insuflando el balón, la presión registrada en esas circunstancias se denomina *presión suprahepática enclavada*, que es la correspondiente a la presión existente en el interior de los sinusoides hepáticos, ya que la columna de sangre inmovilizada transmite la presión del territorio situado inmediatamente por debajo de la vena suprahepática.

HIPERTENSIÓN PORTAL

Se define la hipertensión portal como el incremento de la presión hidrostática en el interior del sistema venoso portal.

De acuerdo con la formulación general de la ley de Ohm (v. cap. 24), la hipertensión portal podría deberse en teoría al incremento del flujo sanguíneo o a la elevación de la resistencia vascular. Es excepcional que el aumento del flujo constituya por sí solo un factor promotor de hipertensión portal, dado que los vasos del sistema venoso portal son muy distensibles y, por tanto, pueden acomodarse a elevaciones del flujo de la sangre proveniente de las vísceras abdominales sin modificarse significativamente la presión en dicho sistema. En consecuencia, el mecanismo fundamental de la hipertensión portal es un **incremento de la resistencia al flujo sanguíneo venoso** portal, cuyo mayor determinante es, de acuerdo con la formulación de la ley de Poiseuille (v. cap. 24), la reducción de la luz vascular por un obstáculo mecánico. El compromiso circulatorio se ubica en algún punto del propio sistema portal o bien, de for-

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La exploración complementaria adecuada para valorar el estado de la circulación mesentérica es la *angiografía* o representación radiológica de los vasos arteriales mesentéricos opacificados tras la inyección de un medio de contraste. Las exploraciones complementarias útiles para el estudio del sistema venoso portal comprenden:

- **Estudios morfológicos:** la técnica de imagen más utilizada es la *ultrasonografía*, que combinada con técnicas de Doppler permite estudiar el flujo sanguíneo de dicho sistema venoso. Ocasionalmente está indicada la visualización radiológica utilizando un medio de contraste (*portografía*), que se inyecta a través de un catéter colocado en el tronco celíaco (portografía de retorno), en las venas suprahepáticas (portografía retrógrada) o en la propia vena porta.
- **Estudios hemodinámicos:** la medida directa de la presión en el sistema venoso portal requiere procedi-

ma menos habitual, por encima de él, dificultando la salida de sangre del hígado y aumentando así la presión en el sistema portal. Por ello, siguiendo el sentido de la corriente venosa, se acostumbra a clasificar la hipertensión portal en prehepática (infrahepática), hepática y posthepática (suprahepática) (fig. 18-1).

La **hipertensión portal prehepática (infrahepática)** es consecuencia de un aumento de la resistencia en la vena porta debido a una trombosis (p. ej., diátesis trombótica; v. cap. 38) o a una compresión venosa extrínseca de la misma (p. ej., tumores de órganos colindantes, adenopatías).

En la **hipertensión portal intrahepática** se distinguen tres posibilidades topográficas:

- **Hipertensión portal intrahepática presinusoidal:** aumenta la resistencia en las pequeñas ramas venosas que discurren por los espacios porta a causa, por ejemplo, de la compresión ejercida sobre ellas por granulomas (p. ej., tuberculosis) o por tejido conjuntivo.
- **Hipertensión portal intrahepática sinusoidal:** se incrementa la resistencia vascular en los sinusoides hepáticos. Con mucho, su causa más frecuente es la *cirrosis hepática* (asimismo, ocupa el primer lugar entre todas las causas posibles de hipertensión portal), por ello es la situación que se toma como modelo. En esta enfermedad, junto con la compresión y distorsión vasculares ejercidas por los nódulos de regeneración y la fibrosis hepática, también eleva la resistencia vascular la activación de las células de

Ito, que adquieren una capacidad contráctil que les permite abrazar los sinusoides hepáticos, y de los sistemas nervioso simpático y renina-angiotensina-aldosterona, que constriñen los vasos intrahepáticos. La activación simpática y la secreción de angiotensina pueden provocar, además, un aumento de la resistencia en la vena centrolobulillar, en cuyo caso la hipertensión portal no será únicamente sinusoidal sino también postsinusoidal (v. más adelante).

Una vez producido el incremento de las resistencias vasculares, con el tiempo surge un nuevo factor que mantiene y agrava la hipertensión portal: *vasodilatación de las arteriolas del territorio esplácnico*, y consiguiente hiperaflujo de sangre en el sistema venoso portal; en este fenómeno intervienen sustancias vasodilatadoras (fundamentalmente óxido nítrico), ya que su síntesis se halla incrementada en el endotelio de los vasos arteriales esplácnicos sometidos a una tensión excesiva, además de no metabolizarse adecuadamente en el hígado debido a la insuficiencia hepatocelular que acompaña a la cirrosis hepática.

- **Hipertensión portal intrahepática postsinusoidal:** se eleva la resistencia al flujo sanguíneo en las venas centrolobulillares, como ocurre en la infrecuente enfermedad venooclusiva y, sobre todo, en la cirrosis hepática.

En la **hipertensión portal posthepática (suprahepática)** el incremento de la resistencia vascular puede localizarse en las venas suprahepáticas como consecuencia de la oclusión por un trombo (*síndrome de Budd-Chiari*), en

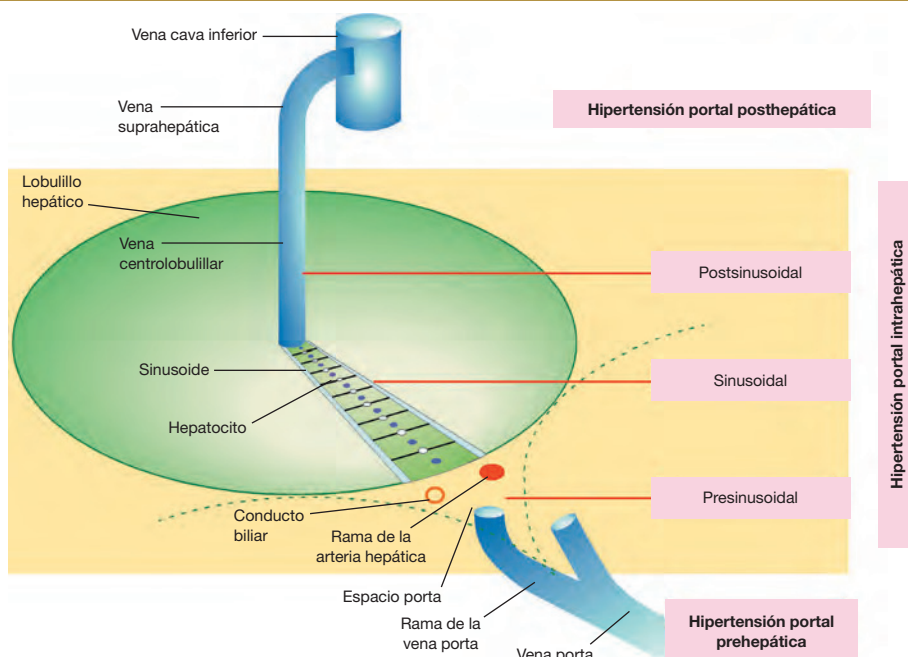


Figura 18-1 Clasificación de la hipertensión portal según la localización del obstáculo.

la vena cava inferior (p. ej., trombosis o malformaciones de la misma) o en el corazón, como es el caso en la valvulopatías tricuspídeas y en la pericarditis constrictiva.

MANIFESTACIONES

La hipertensión en el sistema venoso portal tiene tres consecuencias clínicas fundamentales: esplenomegalia, desarrollo de circulación colateral portosistémica, con sus repercusiones clínicas correspondientes, y ascitis.

Esplenomegalia

La hipertensión portal dificulta el drenaje en la vena esplénica de la sangre venosa del bazo, y al quedar estancada produce la congestión de la víscera y el aumento de tamaño de la misma (esplenomegalia congestiva); la esplenomegalia puede acompañarse de hiperesplenismo (v. cap. 37).

Circulación colateral portosistémica

A medida que aumenta la presión hidrostática en el sistema venoso portal, se van abriendo pequeñas venas que en condiciones normales tienen un flujo sanguíneo escaso o incluso nulo. Estos vasos comunican el sistema venoso portal con las venas cavas superior e inferior, actuando como vías colaterales a través de las cuales se deriva y drena hacia la circulación sistémica una parte de la sangre estancada en el sistema venoso portal (de ahí el concepto portosistémico), y de esta forma tiende a reducirse la hipertensión venosa portal. Sin embargo, como el flujo de sangre a través de las venas colaterales es excesivo en relación con su calibre, se produce una dilatación de las mismas y, a veces, su rotura. Se pueden desarrollar varias vías venosas colaterales:

- **Venas esofagogástricas:** son las que tienen mayor relevancia clínica; comunican, a nivel de la unión gastroesofágica, el sistema venoso portal y la vena ácigos, tributaria de la vena cava superior. El flujo de sangre por esta vía colateral da lugar a: *a) varices esofágicas*, que son dilataciones de las venas de la submucosa del cuerpo gástrico, cardias y tercio inferior del esófago, y *b) congestión de la mucosa gástrica*, lo que se conoce también como *gastropatía de la hipertensión portal*. La rotura de las varices esofágicas produce una hemorragia digestiva alta, aguda y generalmente de gran cuantía; la gastropatía de la hipertensión portal también puede ser causa de hemorragia digestiva, tanto aguda como crónica.
- **Plexos hemorroidales:** comunican el territorio portal y la vena cava inferior; la dilatación que sufren por el hiperaflujo de sangre da lugar a la formación de *hemorroides*, que pueden romperse y sangrar.

- **Venas paraumbilicales:** comunican el sistema portal con las venas epigástricas, tributarias del sistema de las venas cavas; su repleción se manifiesta por una red venosa evidente en la pared del abdomen (*circulación colateral visible*).
- **Vena umbilical:** lo normal es que se colapse al nacer y forme el ligamento redondo; pero al desarrollarse hipertensión portal, la vena umbilical se recanaliza y actúa como vía colateral, lo cual se traduce por la presencia de numerosas *venas dilatadas y prominentes alrededor del ombligo*, con un aspecto que clásicamente se ha comparado con la cabeza de una medusa.

Además de su posible rotura, las venas colaterales facilitan el acceso directo, desde el sistema venoso portal a la circulación sistémica, de sustancias contenidas en el intestino, eludiendo su paso por el hígado. Algunas son sustancias neurotóxicas generadas en el intestino, cuyo acceso directo a la circulación sistémica y al encéfalo propicia el desarrollo de **encefalopatía portosistémica** (término equivalente al de encefalopatía hepática; v. fig. 15-2). Asimismo, al no ser aclarados por las células de Kupffer, antígenos de procedencia intestinal estimulan el sistema inmune y aumenta la síntesis de inmunoglobulinas, lo cual se expresa por *hipergammaglobulinemia policlonal con «puente» β - γ* (v. fig. 49-5). Finalmente, la derivación portosistémica propicia el «escape» a su catabolismo hepático de la glucosa recién absorbida, lo que explica la *hiperglucemia* que se observa después de las comidas o tras administrar una sobrecarga oral de glucosa.

Ascitis

Consiste en la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal (v. cap. 19). Lo más simple sería atribuir la ascitis, sin más, al **incremento de la presión hidrostática** en el interior de los capilares del peritoneo, vinculada al aumento de la resistencia vascular, ya que, de acuerdo con la ecuación que relaciona las fuerzas de Starling condicionantes de la dinámica de los fluidos, cuando el valor de la presión hidrostática en el interior de los mismos supera la presión oncótica se transfiere líquido intravascular hacia la cavidad peritoneal. Sin embargo, la ascitis sólo aparece si la hipertensión portal es de origen intrahepático o posthepático; por ello, aunque el aumento de la presión hidrostática asociado al obstáculo del flujo portal debe ser un factor *sine qua non* para el desarrollo de ascitis, también deben intervenir otros.

Limitándose a los mecanismos de la ascitis asociada con hipertensión portal por cirrosis hepática, que es la situación clínica en la que mejor se conocen, además del aumento de la presión hidrostática capilar producido

por el obstáculo intrahepático, un hecho clave en el desarrollo de la ascitis es la **vasodilatación arterial esplácnica**, al producir los cambios siguientes (fig. 18-2):

- **Hiperaflujo de sangre al territorio esplácnico:** como ya se ha indicado antes, contribuye a elevar la presión hidrostática portal.
- **Descenso de la repleción arterial sistémica:** desencadena una respuesta neuroendocrina consistente en la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la liberación no osmótica de hormona antidiurética (vasopresina) (v. cap. 52); entre otros efectos, produce un *incremento de la reabsorción tubular de sodio y agua*, y el exceso de líquido eleva aún más la presión hidrostática existente en los capilares, llegando a un punto crítico en el cual se propicia la salida de líquido intravascular desde los vasos del peritoneo hacia la cavidad peritoneal. Con frecuencia, la retención hidrosalina también ocasiona edema, por el aumento excesivo de la presión hidrostática que tiene lugar en los capilares sistémicos.

La respuesta neuroendocrina también produce vasoconstricción renal y descenso de la perfusión del riñón, que puede llegar a originar una insuficiencia renal prerrenal (v. cap. 33) que, por asociarse con la cirrosis hepática, recibe el nombre de *síndrome hepatorenal*. Probablemente también intervengan en su génesis un desequilibrio entre factores intrarrenales con acción vasodilatadora (p. ej., ciertas prostaglandinas) y vasoconstrictora (p. ej., tromboxano A_2), a favor

de los segundos; el desencadenamiento de un síndrome hepatorenal tras administrar antiinflamatorios no esteroideos, que inhiben la síntesis de prostaglandinas, es una observación que apoya esta hipótesis.

- **Aumento de la producción de linfa** en el territorio esplácnico: es consecuencia del aumento de la presión hidrostática capilar, de tal forma que, cuando se supera la capacidad de drenaje de los vasos linfáticos, se vierte la linfa a la cavidad peritoneal.

Por último, la insuficiencia hepatocelular vinculada a la cirrosis hepática es causa de *hipoalbuminemia*, otro factor contribuyente a la formación de la ascitis porque supone un descenso de la presión oncótica del plasma.

Datos diferenciales aportados por los exámenes complementarios

Mediante la determinación de las presiones suprahepática enclavada y suprahepática libre se puede conocer de forma precisa el tipo de hipertensión portal:

- Si la causa de la hipertensión portal se halla antes de los sinusoides hepáticos (hipertensión portal prehepática y hepática presinusoidal), ambas presiones serán normales.
- Cuando se afecten los sinusoides hepáticos (hipertensión intrahepática sinusoidal), sólo se elevará la presión suprahepática enclavada.
- Cuando la causa de la hipertensión portal se localice en vasos situados por encima de los sinusoides hepá-

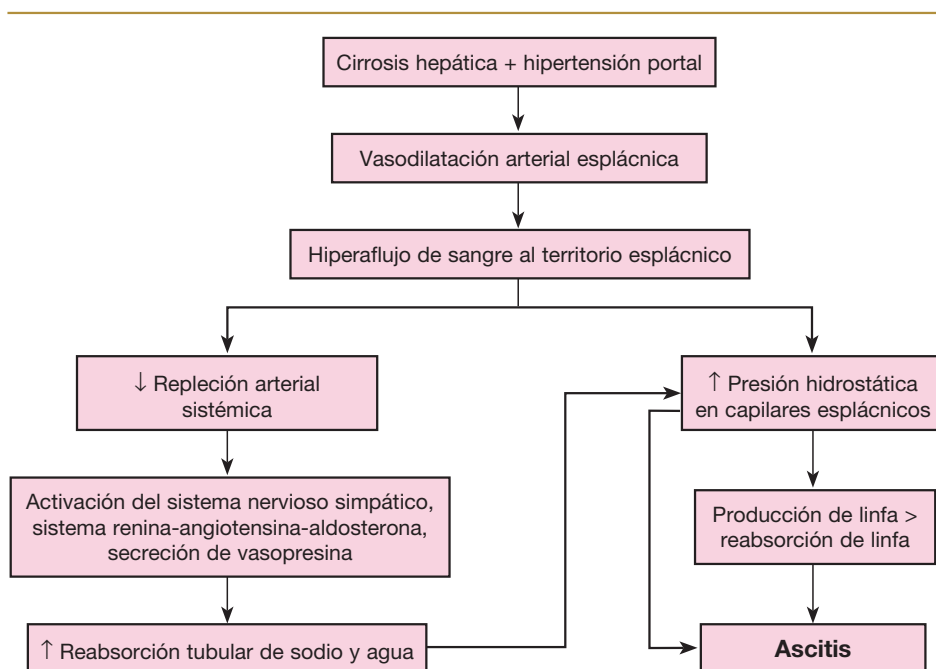


Figura 18-2 Ascitis por hipertensión portal en la cirrosis hepática.

ticos, se detectará lo siguiente: en la hipertensión portal intrahepática postsinusoidal un aumento exclusivo de la presión suprahepática enclavada, mientras que en la hipertensión portal suprahepática también se elevará la presión suprahepática libre.

ISQUEMIA INTESTINAL

Es un descenso de la perfusión (aporte de oxígeno y sustratos) necesaria para atender las necesidades metabólicas del intestino; se trata por tanto de una insuficiencia circulatoria organoespecífica (v. cap. 25). De acuerdo con la formulación de la ley de Poiseuille, el mecanismo más relevante de la insuficiente perfusión intestinal es la **reducción de la luz de las arterias mesentéricas**, debida a:

- **Estenosis orgánica:** el sustrato anatómico habitual es una placa de ateroma, ubicada preferentemente en la arteria mesentérica superior, por lo que la isquemia afecta al intestino delgado y al colon derecho.
- **Estenosis funcional:** la produce un vasoespasmo (vasoconstricción arterial pasajera), que se presenta en situaciones en las que existe una importante reducción de la repleción arterial (p. ej., shock, golpe de calor), ya que esto desencadena una respuesta neuroendocrina vasoconstrictora (activación de los sistemas nervioso simpático y renina-angiotensina-aldosterona, y secreción de vasopresina). La vasoconstricción afecta a todo el territorio mesentérico y, por ello, la isquemia intestinal es difusa, tanto del intestino delgado como del grueso.
- **Oclusión arterial:** la produce un trombo asentado sobre una placa de ateroma vulnerable, o un émbolo, que procede generalmente del corazón; se localiza más a menudo en la arteria mesentérica superior.

La estenosis orgánica produce isquemia crónica, mientras que la vasoconstricción, la embolia arterial y la trombosis arterial o venosa causan isquemia aguda. Excepcionalmente, la isquemia mesentérica es de origen venoso, por trombosis de venas mesentéricas, lo que ocurre generalmente en el contexto de una diátesis trombótica.

REPERCUSIONES FUNCIONALES Y ESTRUCTURALES

Las repercusiones funcionales y estructurales de la isquemia intestinal son similares a las que se producen en cualquier situación de hipoxia isquémica (v. cap. 7) y dependen del grado de reducción de la luz vascular, del estado hemodinámico general, de la duración de la hipoxia y de la eficacia de la circulación colateral.

Las consecuencias específicas de la isquemia intestinal son:

- **Inflamación de la mucosa intestinal:** se extiende a todas las capas de la pared intestinal, lo que propicia: *a)* paso a la luz del intestino del exudado inflamatorio, que contiene sangre (diarrea exudativa); *b)* malabsorción, a la cual también contribuye el propio descenso del flujo sanguíneo mesentérico; *c)* aumento de la permeabilidad de la mucosa y paso a la sangre de bacterias contenidas en la luz intestinal (traslocación bacteriana), y *d)* posibilidad de una necrosis de la pared intestinal (infarto intestinal), con el consiguiente riesgo de perforación.
- **Inflamación peritoneal:** al ser más permeable la mucosa intestinal inflamada, las bacterias contenidas en la luz intestinal acceden hasta el peritoneo que recubre las asas intestinales isquémicas; la perforación de la pared intestinal determina una contaminación bacteriana de todo el peritoneo.

MANIFESTACIONES

Las manifestaciones de la isquemia intestinal difieren dependiendo de cuál haya sido la forma de instauración del compromiso vascular:

- **Isquemia aguda:** su principal manifestación es *dolor abdominal agudo*. Inicialmente es de tipo visceral (v. cap. 59), contrastando su intensidad con la escasez de datos patológicos presentes al realizar la exploración física del abdomen. Cuando además de la mucosa se inflama el peritoneo, el dolor pasa a ser de tipo somático (v. cap. 59), y al explorar el abdomen se constatan datos típicos de peritonitis, como la contractura de los músculos abdominales. Es frecuente la emisión de heces diarreicas con sangre.
- **Isquemia crónica:** se manifiesta sobre todo por *dolor abdominal de tipo visceral*, que aparece tras la ingesta de alimentos. Este cuadro doloroso también recibe la denominación de *angina abdominal*, ya que, al igual que la angina de pecho, el dolor de la isquemia intestinal crónica se presenta cuando el aporte de oxígeno es insuficiente para atender las demandas metabólicas (en este caso, durante los períodos digestivos), interviniendo en su génesis metabolitos acumulados en condiciones de anaerobiosis. En la exploración abdominal pueden auscultarse soplos vasculares.

Otra consecuencia de la isquemia crónica es la *malabsorción*, que condiciona malnutrición proteicoenergética y pérdida de peso, manifestaciones que se agravan por la existencia de *sitofobia* (del griego sitios: comida, y fobia: miedo) o abstención de comer por miedo, en este caso, al dolor que surge al ingerir alimentos.

HEMORRAGIA DIGESTIVA

Consiste en el paso a la luz del tubo digestivo de sangre contenida en los vasos de la mucosa; la hemorragia puede evidenciarse o no, en cuyo caso se habla de hemorragia digestiva oculta.

HEMORRAGIA DIGESTIVA EVIDENTE

Se trata de una hemorragia de presentación aguda que se evidencia de diversas formas (figs. 18-3 y 18-4):

- **Vómito de sangre, o hematemesis:** el aspecto de la sangre expulsada es variable: *a)* color rojo rutilante (muy vivo) o rojo oscuro, que traduce en ambos casos la existencia de una hemorragia digestiva intensa, y *b)* restos hemáticos que recuerdan el poso de café debidos a la transformación de la hemoglobina en pigmentos oscuros (hematina) por acción del jugo ácido gástrico. El vómito «en poso de café» indica que existe un sangrado activo de pequeña cuantía, o bien que ha cesado la hemorragia y que la sangre presente aún en la luz del tubo digestivo sigue su proceso de degradación.

La presencia de hematemesis sugiere una lesión sangrante de la mucosa digestiva por encima del ángulo de Treitz; por ello se habla de *hemorragia digestiva alta*. Sus causas más comunes se exponen de

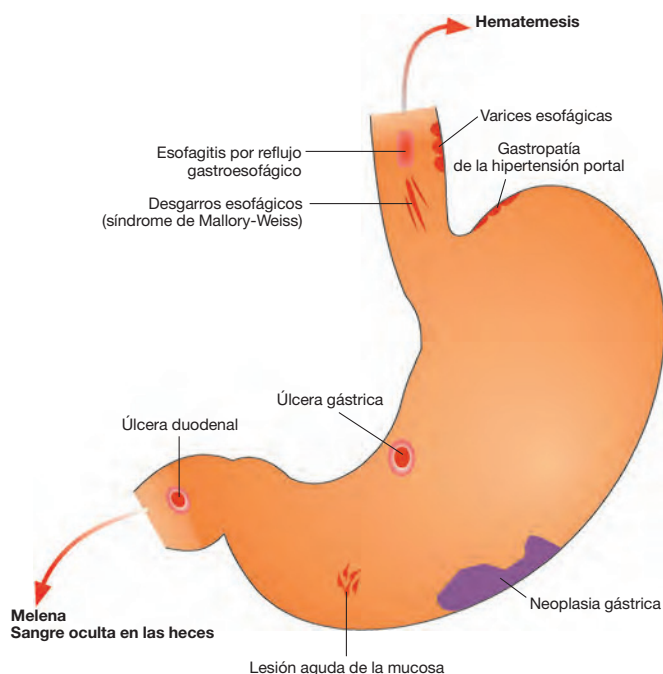


Figura 18-3 Causas más comunes de hemorragia digestiva alta y formas habituales de expresarse.

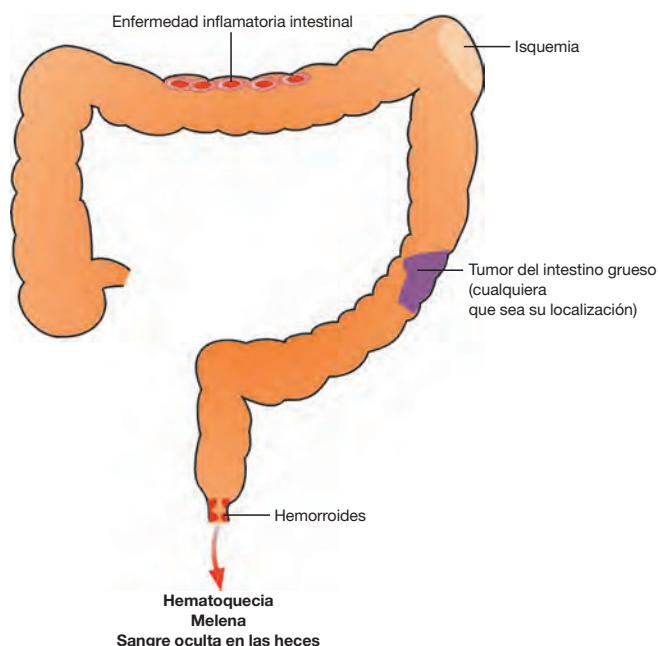


Figura 18-4 Causas más frecuentes de hemorragia digestiva baja y formas habituales de expresión clínica.

forma gráfica en la figura 18-3. La mayoría ya han sido descritas en otros capítulos, y sólo resta hacer una breve referencia a las erosiones gastroduodenales múltiples, también conocidas como *lesión aguda de la mucosa gastroduodenal*; aparecen cuando se altera alguno de los mecanismos que configuran la barrera defensiva de la mucosa gastroduodenal, entre los que se incluye el flujo sanguíneo de la mucosa y la secreción de prostaglandinas, cuyos efectos se engloban en el concepto de citoprotección (p. ej., las prostaglandinas favorecen la secreción de moco y bicarbonato y la reepitelización de zonas mucosas dañadas). La lesión aguda de la mucosa se observa, por ejemplo, al administrar antiinflamatorios no esteroideos (inhiben la síntesis de prostaglandinas) o en enfermedades agudas graves (p. ej., quemaduras extensas, infecciones, sepsis, etc.), en las cuales puede descender el flujo sanguíneo de la mucosa gastroduodenal.

- **Melena y hematoquecia:** de acuerdo con su significado etimológico (negro), el término melena designa una deposición negra, brillante, pegajosa como el alquitrán y maloliente. Se genera por el mismo proceso de transformación de la hemoglobina causante de hematemesis «en poso de café», y se requiere, como mínimo, la presencia de 50 ml de sangre en las heces. Es habitual que la fuente del sangrado se halle en zonas superiores del tracto digestivo (*hemorragia digestiva alta*); por ello la melena suele asociarse con



hematemesis. Puede persistir algunos días después de que haya cesado la hemorragia, debido a la transformación de la sangre que aún no ha sido expulsada del tubo digestivo.

Se habla de hematoquecia cuando la sangre emitida, junto con la deposición o de forma aislada, es de color rojo vivo o rojo oscuro; su origen más frecuente es una lesión ubicada por debajo del ángulo de Treitz, sobre todo en el colon y el recto: *hemorragia digestiva baja* (fig. 18-4).

A veces una lesión del intestino delgado o de los tramos más proximales del colon puede manifestarse por melena, a condición de que el tránsito intestinal sea lo suficientemente lento como para permitir que la hemoglobina se transforme por acción de las bacterias presentes en la luz del intestino. Y asimismo, una lesión localizada en tramos altos del tubo digestivo puede manifestarse por hematoquecia cuando la hemorragia producida es masiva o bien el tránsito intestinal está muy acelerado.

Las consecuencias más relevantes de la hemorragia digestiva son la anemia aguda posthemorrágica y el descenso del volumen intravascular, hasta llegar a desarrollarse un shock hipovolémico (v. cap. 25).

HEMORRAGIA DIGESTIVA OCULTA

En este caso la hemorragia es crónica y de pequeña cuantía, y no se manifiesta por hematemesis ni por modificaciones del color de las heces. La repercusión fundamental de la hemorragia digestiva oculta, y asimismo su forma de presentación, es una *ferropenia* (v. cap. 51). Para confirmar la existencia de la hemorragia digestiva oculta se dispone de pruebas complementarias que detectan pequeñas cantidades de sangre en las heces, entre las cuales la más sensible es la radioisotópica, que consiste en reinyectar hematíes del paciente marcados con ^{51}Cr , y posteriormente medir la radiactividad en las heces. Cualquiera de las causas de hemorragia evidente también puede serlo de la oculta.



www.siempre-medicina.com

PUNTOS CLAVE

- Hipertensión portal: incremento de la presión hidrostática en el interior del sistema venoso portal. Su mecanismo fundamental es un aumento de la resistencia al flujo sanguíneo venoso debido a una reducción del calibre vascular como consecuencia de un obstáculo intraluminal o de una compresión vascular extrínseca.
- En la hipertensión portal prehepática se eleva la resistencia en la vena porta. La hipertensión portal intrahepática puede ser presinusoidal (aumento de la resistencia en las venas de los espacios porta), sinusoidal (resistencia aumentada en los sinusoides) y postsinusoidal (elevación de la resistencia en las venas centrolobulillares). En la hipertensión portal posthepática el incremento de la resistencia vascular puede localizarse en las venas suprahepáticas, en la vena cava inferior o en el corazón derecho.
- La causa más frecuente de hipertensión portal es la cirrosis hepática, que provoca un aumento de la resistencia al flujo tanto en los sinusoides como en la vena centrolobulillar (hipertensión portal sinusoidal y postsinusoidal), además de inducir un hiperaflujo de sangre al sistema venoso portal, lo que agrava la hipertensión en el interior del mismo.
- Las tres consecuencias fundamentales de la hipertensión portal son esplenomegalia, desarrollo de circulación colateral portosistémica y ascitis (ésta no aparece en la hipertensión prehepática).
- La circulación portosistémica deriva hacia el territorio de las venas cavas la sangre estancada en el sistema venoso portal. El flujo excesivo de sangre por las vías colaterales determina la aparición de varices esofágicas (dilataciones de las venas de la submucosa del cuerpo gástrico, cardias y tercio inferior del esófago), que pueden romperse, y de una red venosa evidente en la pared del abdomen (circulación colateral visible); también condiciona la derivación portosistémica de sustancias neurotóxicas generadas en el intestino grueso, lo que propicia el desarrollo de encefalopatía portosistémica.
- Además del aumento de la presión hidrostática capilar por la propia hipertensión portal, en la ascitis de la hipertensión portal por cirrosis hepática intervienen un incremento de la reabsorción tubular de sodio y agua, una mayor producción de linfa y un descenso de la presión oncótica del plasma.
- Hematemesis: vómito de sangre, que puede ser roja o con aspecto «en poso de café»; suele asociarse con melena, una deposición de color negro por contener sangre degradada. La asociación de hematemesis y melena sugiere la existencia de una lesión sangrante de la mucosa digestiva por encima del ángulo de Treitz (hemorragia digestiva alta).
- Hematoquecia: sangre expulsada por el ano, con las heces o de forma aislada, procedente generalmente de una lesión ubicada por debajo del ángulo de Treitz, sobre todo en el colon y el recto: hemorragia digestiva baja.
- Hemorragia digestiva oculta: hemorragia crónica, de pequeña cuantía y no manifestada por hematemesis ni por modificaciones del color de las heces. Su repercusión fundamental, y asimismo su forma de presentación, es una ferropenia.

PATOLOGÍA DEL PERITONEO

MÉTODOS DE EXPLORACIÓN

INFLAMACIÓN PERITONEAL

Manifestaciones

ASCITIS

Manifestaciones

NEUMOPERITONEO

MÉTODOS DE EXPLORACIÓN

La obtención de líquido ascítico mediante punción de la pared del abdomen (*paracentesis*) permite estudiar sus características biológicas. La observación directa de la superficie peritoneal se realiza mediante una exploración endoscópica (*laparoscopia*), examen que, asimismo, facilita la toma de muestras para biopsia de posibles lesiones peritoneales.

INFLAMACIÓN PERITONEAL

El mecanismo más habitual de inflamación del peritoneo es la contaminación del mismo por microorganismos, generalmente bacterias gramnegativas procedentes del tracto gastrointestinal, de la vía biliar o del aparato genitourinario (**peritonitis bacteriana secundaria**). Los agentes infecciosos acceden al peritoneo cuando la víscera que recubre está inflamada (p. ej., colecistitis, apendicitis, hernia estrangulada), ya que en esas condiciones aumenta la permeabilidad de su pared. El acceso también se produce como consecuencia de una perforación espontánea o traumática de vísceras abdominales, en

cuyo caso también se vierten a la cavidad peritoneal secreciones digestivas como, por ejemplo, bilis o jugo gástrico, sustancias que, además, provocan inflamación del peritoneo (peritonitis química).

Menos frecuente es la **peritonitis bacteriana espontánea**, que se presenta sin inflamación ni perforación de las vísceras abdominales. Se observa preferentemente en enfermos con cirrosis hepática y ascitis por hipertensión portal, y por ello también se la denomina infección espontánea del líquido ascítico. Aunque no se conoce con certeza el mecanismo de la peritonitis bacteriana espontánea, es posible que inicialmente se produzca una translocación de bacterias desde la luz intestinal a la circulación sistémica, y desde ahí accedan al peritoneo por vía hematógena.

MANIFESTACIONES

Las principales manifestaciones de inflamación peritoneal son:

- **Dolor abdominal agudo:** es debido a la estimulación de receptores nociceptivos de la hoja parietal del peritoneo por mediadores de la inflamación. Presenta las características generales del *dolor de tipo somático* (v. cap. 59) y se localiza sobre la región abdominal correspondiente al peritoneo inflamado (p. ej., dolor localizado en la fosa ilíaca derecha en la apendicitis aguda). Aunque no constituye un hecho específico de la peritonitis, el dolor aumenta al palpar el abdomen y, sobre todo, al retirar bruscamente del abdomen la mano que palpa, lo que se conoce como dolor de rebote o *signo de Blumberg*; la exacerbación del dolor al percutir suavemente el abdomen tiene el mismo significado que el clásico signo de Blumberg obtenido por palpación y, además, es una exploración menos desagradable para el paciente.
- **Manifestaciones de origen reflejo:** los impulsos nerviosos provenientes del peritoneo inflamado son el

origen de: a) *vómitos*; b) *contractura abdominal*, que es una contracción involuntaria de los músculos de la pared del abdomen situados por encima de la región peritoneal inflamada, lo que dificulta la palpación profunda (cuando la contractura es generalizada se habla de «vientre en tabla»), y c) *íleo adinámico* (v. cap. 13).

- **Manifestaciones por descenso de la repleción arterial:** el paso de líquido intravascular a la cavidad peritoneal (ascitis) y el estancamiento de sangre producido por la vasodilatación existente en el peritoneo inflamado, determinan un descenso de la repleción arterial, que puede llegar a ocasionar un *shock* circulatorio.

La formación de mallas de fibrina en el contexto de la inflamación peritoneal da lugar al desarrollo posterior de *adherencias fibrosas* o bridas, que son tractos de tejido conjuntivo que unen y, a veces, fusionan el peritoneo parietal y el visceral, comprimiendo las asas intestinales. Las citadas adherencias son una causa frecuente de *íleo mecánico* (v. cap. 13).

ASCITIS

Consiste en la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal. Si se consideran las fuerzas de Starling condicionantes de la dinámica de los fluidos (v. cap. 52), los mecanismos potenciales de la ascitis son:

- **Aumento de la presión hidrostática en los capilares peritoneales:** es lo propio de la hipertensión portal. Sin embargo, para que se produzca ascitis no es suficiente con el incremento de la presión hidrostática, sino que deben concurrir factores como una mayor reabsorción tubular de sodio y agua, aumento de la producción de linfa en el territorio esplácnico y reducción de la presión oncótica del plasma.
- **Descenso de la presión oncótica del plasma:** sólo tiene relevancia como mecanismo productor de ascitis cuando subyace una hipoalbuminemia intensa (p. ej., en el síndrome nefrótico y en algunas formas de malnutrición proteicoenergética).
- **Mayor permeabilidad de los capilares peritoneales:** es un mecanismo en el que intervienen mediadores de la inflamación, en la peritonitis, o bien la infiltración tumoral del peritoneo.
- **Defecto del drenaje linfático del peritoneo:** es la consecuencia, por ejemplo, de una obstrucción de los vasos linfáticos peritoneales. Se denomina *ascitis quilosa* al líquido ascítico de aspecto lechoso, que le confiere la linfa vertida a la cavidad peritoneal por estar bloqueado el drenaje linfático.

MANIFESTACIONES

Un volumen importante de líquido contenido en la cavidad peritoneal produce **distensión de la pared abdominal**, y puede propiciar el desarrollo de una hernia umbilical. Para diferenciar la distensión abdominal de origen ascítico de la que provocan otras causas (p. ej., meteorismo, tumores o quistes intraabdominales) es importante evaluar los dos signos siguientes:

- **Matidez desplazable:** con el paciente en posición de decúbito supino, en la ascitis la percusión de los flancos abdominales es mate, ya que, por acción de la fuerza de la gravedad, el líquido tiende a depositarse preferentemente en las zonas declives, mientras que en el centro del abdomen se obtendrá timpanismo debido al aire contenido en las asas intestinales. Por el contrario, cuando el enfermo adopta el decúbito lateral, el líquido ascítico, y por tanto también la matidez, se desplaza hacia el flanco declive, mientras que en el flanco contrario, situado hacia arriba, se percibirá timpanismo.
- **«Oleada» ascítica:** para percibirla, se coloca una mano extendida sobre uno de los flancos del abdomen, mientras que con la otra se percute en el flanco opuesto; la percusión provoca un movimiento ondulatorio del líquido ascítico, semejante al de las olas, que al llegar al flanco contrario produce un pequeño choque sobre la mano del explorador.

En la radiografía simple de abdomen la ascitis se traduce por un *aumento difuso de la densidad radiológica*, con separación de las asas intestinales. Teniendo en cuenta las características biológicas del líquido ascítico obtenido mediante paracentesis, se diferencian dos variedades:

- **Trasudado:** el líquido contiene una concentración baja de proteínas y un escaso número de células, predominantemente mesoteliales. La ascitis con características de trasudado es propia de la hipertensión portal y de las situaciones en que existe un descenso marcado de la presión oncótica del plasma. Una diferencia $\geq 1,1$ g/dl entre las concentraciones de albúmina en el plasma y en el líquido ascítico sugiere que el mecanismo fundamental de la ascitis es la hipertensión portal.
- **Exudado:** se caracteriza por una elevada concentración de proteínas y un alto número de células (leucocitos o células neoplásicas); el mecanismo del exudado es un aumento de la permeabilidad de los capilares del peritoneo; por ello se observa fundamentalmente en la peritonitis y en los tumores peritoneales, en los cuales además el líquido ascítico suele ser hemorrágico. También se produce exudado cuando hay un defecto de drenaje linfático.

NEUMOPERITONEO

Es la presencia de aire en la cavidad peritoneal. El aire puede proceder de la luz de una víscera hueca perforada, o acceder a la cavidad peritoneal durante una intervención quirúrgica abdominal o al ser inyectado en aquélla durante la realización de una laparoscopia.

El neumoperitoneo se identifica al realizar una radiografía simple de abdomen con el enfermo en posición erecta, ya que así el aire asciende hasta las zonas altas de la cavidad peritoneal, y esto se traduce por una hiperclaridad subdiafragmática que adopta el aspecto de una semiluna (fig. 19.1). El neumoperitoneo es más evidente en la región subdiafragmática derecha debido al contraste que se produce entre la hiperclaridad del aire y la hiperdensidad radiológica del hígado. Asimismo, al percudir la región inferior del hemitórax derecho, la matidez hepática puede estar reemplazada por el sonido timpánico que determina la presencia de aire.

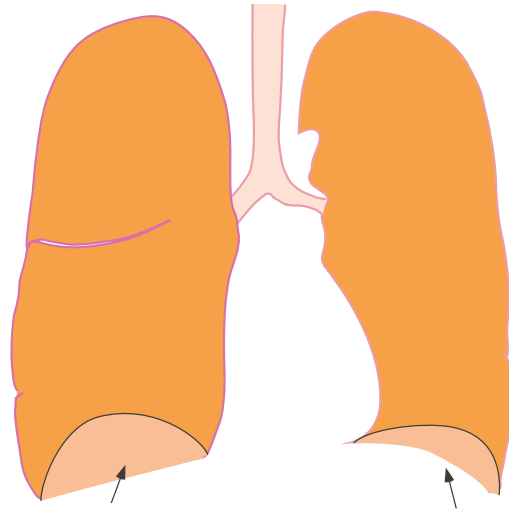


Figura 19-1 Neumoperitoneo (flechas).

PUNTOS CLAVE

- La causa más habitual de inflamación peritoneal es la infección del peritoneo por microorganismos, generalmente bacterias gramnegativas procedentes de vísceras huecas infectadas o rotas (peritonitis bacteriana secundaria).
- La peritonitis se manifiesta por dolor abdominal agudo acompañado de contractura abdominal, vómitos e íleo adinámico reflejos, y la eventual formación de abscesos intraperitoneales. La inflamación tiene como secuela el desarrollo de adherencias fibrosas (bridas), que son tractos de tejido conjuntivo que unen las hojas peritoneales.
- Ascitis: acumulación de líquido en la cavidad peritoneal. Sus mecanismos potenciales son: *a)* aumento de la presión hidrostática en los capilares peritoneales (hipertensión portal); *b)* descenso de la presión oncótica del plasma (hipoalbuminemia intensa); *c)* mayor permeabilidad de los capilares peritoneales (inflamación o tumor peritoneales), y *d)* defecto del drenaje linfático del peritoneo.
- El líquido ascítico obtenido mediante punción de la pared del abdomen (paracentesis) puede ser un trasudado (concentración baja de proteínas y escaso número de células), cuyo origen son los mecanismos *a)* y *b)* del epígrafe anterior; o bien un exudado (concentración elevada de proteínas y alto número de células), que se produce cuando intervienen los mecanismos *c)* o *d)*.
- Neumoperitoneo: presencia de aire en la cavidad peritoneal, procedente, por ejemplo, de una víscera hueca perforada.

INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA DEL APARATO RESPIRATORIO

CAPÍTULO

20

FUNCIÓN RESPIRATORIA

Ventilación alveolar (\dot{V}_A)
Difusión alveolocapilar
Perfusión alveolar (\dot{Q})
Relación \dot{V}_A/\dot{Q}
Control de la ventilación

SÍNTESIS DE EXPLORACIÓN FÍSICA DEL APARATO RESPIRATORIO

Inspección del tórax
Palpación del tórax
Percusión del tórax
Auscultación pulmonar

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Pruebas funcionales respiratorias
Estudios morfológicos

FUNCIÓN RESPIRATORIA

La función esencial del aparato respiratorio es garantizar el intercambio gaseoso: aporte de oxígeno para las funciones de la célula y eliminación de dióxido de carbono procedente del metabolismo celular. Una función adecuada se traduce por presiones parciales normales en la sangre arterial tanto de oxígeno como de dióxido de carbono (PaO_2 y PaCO_2 , respectivamente). Los factores que intervienen en el intercambio gaseoso son la ventilación alveolar (renovación del aire contenido en los alvéolos), la difusión alveolocapilar, la perfusión al-

veolar, y la relación entre la ventilación y la perfusión alveolares.

VENTILACIÓN ALVEOLAR (\dot{V}_A)

Para este fin se precisa una vía aérea permeable y una dinámica ventilatoria adecuada. Hasta los bronquiolos terminales, la vía aérea no participa en el intercambio gaseoso: **espacio muerto anatómico**. A continuación se hallan los acinos pulmonares (fig. 20.1 A), la región pulmonar donde tiene lugar la difusión y el intercambio gaseoso. Las fibras elásticas del intersticio pulmonar forman finos tabiques entre los alvéolos y, asimismo, se fijan a la pared de las vías aéreas periféricas, ejerciendo tracción sobre las mismas, lo que contribuye a mantenerlas abiertas (fig. 20-1 B); a la apertura también contribuye la presión negativa del espacio pleural y la acción tensoactiva del surfactante secretado por los neumocitos de tipo II (fig. 20-1 C). El pulmón y la caja torácica ejercen una **resistencia elástica** a su expansión; dicha resistencia está en relación inversa con la **distensibilidad** de dichas estructuras. Para que el aire llegue hasta los alvéolos debe vencerse, además, la **resistencia de las vías aéreas** al paso del aire a través de ellas. Por todo lo anterior, se comprende que la inspiración requiera un **trabajo respiratorio**, realizado mediante la contracción de los músculos ventilatorios, fundamentalmente el diafragma y los músculos intercostales externos; cuando se requiere un trabajo respiratorio intenso, también actúan otros músculos ventilatorios, como los esternocleidomastoideos o los escalenos. Por el contrario, en condiciones normales la espiración es un fenómeno pasivo promovido por las fuerzas de **retroceso elástico** (tendencia a la retracción del pulmón y de la caja torácica, vinculada a su elasticidad) que expulsan al exterior el aire alveolar. En circunstancias patológicas, la espiración puede requerir un trabajo respiratorio (espiración forzada), generado por la contracción de los músculos abdominales e intercostales internos; hay que destacar que durante la espiración forzada tienden a

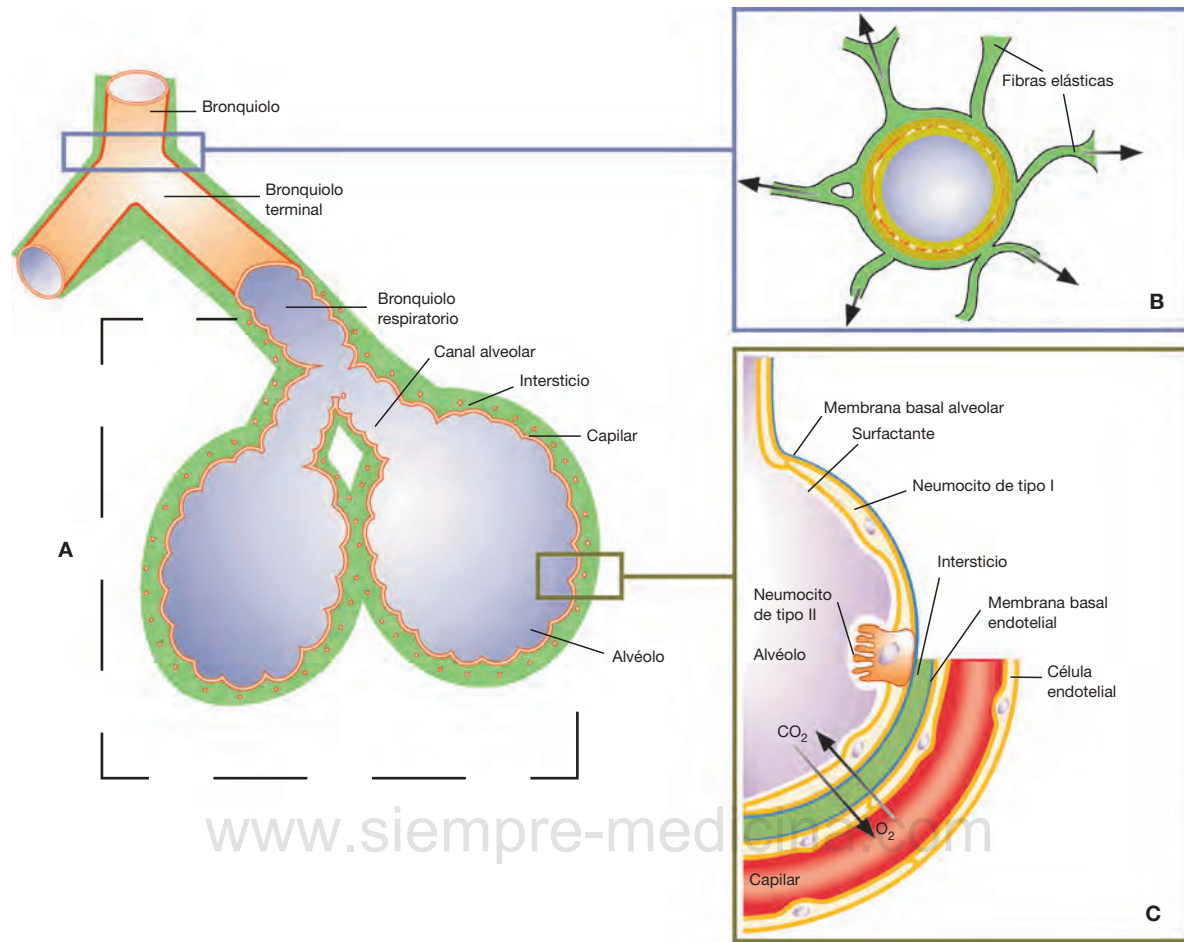


Figura 20-1 A) Acino pulmonar. B) Fibras elásticas que mantienen abiertas las vías aéreas periféricas. C) Estructuras que forman la membrana alveolocapilar. A partir de los bronquiolos terminales, se originan sucesivamente los bronquiolos respiratorios, en cuyas paredes ya existen sacos alveolares, los canales alveolares y los alvéolos; toda esta zona situada más allá del bronquiolo terminal forma el acino pulmonar, y el conjunto de acinos constituye la zona aérea respiratoria, ya que es en ella donde se producen la difusión y el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono. Desde los bronquiolos en adelante, se habla habitualmente de vías aéreas periféricas; dado su pequeño calibre y la ausencia de cartílago en su pared, son susceptibles de colapsarse.

cerrarse las vías aéreas periféricas, como consecuencia del aumento de presión intratorácica.

DIFUSIÓN ALVEOLOCAPILAR

Es el movimiento de moléculas de oxígeno y dióxido de carbono entre el aire contenido en el interior de los alvéolos y la sangre de los capilares pulmonares, pasando a través de la membrana alveolocapilar (fig. 20-1 C) hasta alcanzar el equilibrio gaseoso entre ambos lados de la misma. Depende de varios factores: *a) espesor y área de la superficie de la membrana alveolocapilar;* *b) diferencia de la presión parcial de los gases entre los alvéolos y la sangre;* *c) tiempo requerido para el intercambio gaseoso* (de los 0,75 s que circula la sangre por los capilares adyacentes a los alvéolos en situación de reposo, el equilibrio gaseoso entre ambos lados de la

membrana alveolocapilar se alcanza ya al cabo de 0,25 s), y *d) coeficiente de difusión*, relacionado directamente con la solubilidad de los gases en la membrana alveolocapilar.

PERFUSIÓN ALVEOLAR (\dot{Q})

El flujo en los capilares del pulmón depende del gasto cardíaco del ventrículo derecho y de las resistencias de los vasos pulmonares, muy bajas debido a su gran distensibilidad.

RELACIÓN \dot{V}_A/\dot{Q}

Es un *determinante primordial del intercambio gaseoso*. Lo ideal es un cociente \dot{V}_A/\dot{Q} alrededor de 1 (equiparación entre el volumen de aire que ventila los alvéo-

los y el de sangre que los perfunde); existe una menor relación \dot{V}_A/\dot{Q} en las bases pulmonares que en los vértices, aunque globalmente el cociente \dot{V}_A/\dot{Q} es aproximadamente 1. Un descenso de la presión parcial de oxígeno en el aire alveolar (PAO_2) hasta valores inferiores a 70 mmHg provoca vasoconstricción de las arteriolas pulmonares (**vasoconstricción arteriolar pulmonar hipóxica** o **reflejo alveoloarterial**), que tiende a mantener normal la relación \dot{V}_A/\dot{Q} .

CONTROL DE LA VENTILACIÓN

El intercambio gaseoso se adapta a los constantes cambios de actividad metabólica variando la \dot{V}_A gracias a un sistema de control de la misma ejercido por el centro respiratorio, como se indica en la figura 20-2. Desde el punto de vista anatomofuncional, en el centro respiratorio se distinguen: *a*) centro bulbar, formado por neuronas que emiten impulsos dirigidos a los músculos ventilatorios en la inspiración, y *b*) centro protuberancial (neumotáxico y quizá apnéustico), cuyas neuronas ejercen influencias sobre la actividad del centro bulbar, sobre todo inhibiendo la duración de la inspiración.

SÍNTESIS DE EXPLORACIÓN FÍSICA DEL APARATO RESPIRATORIO

INSPECCIÓN DEL TÓRAX

Además de la morfología del tórax, se valora su grado de expansión inspiratoria, así como el ritmo de los movimientos respiratorios (frecuencia normal: 12-20 ciclos/min), lo que permite diferenciar diversos **patrones respiratorios anormales** (fig. 20-3):

- **Respiración lenta (bradipnea)** y superficial (escasa expansión torácica): es debida, por ejemplo, a intoxicación por medicamentos que deprimen el centro respiratorio, como los sedantes y los opiáceos.
- **Respiración rápida (taquipnea)** y generalmente superficial: aparece en múltiples situaciones en las que aumenta la frecuencia de los impulsos emanados desde el centro respiratorio como, por ejemplo, la hipoxia (v. cap. 7), los estados de ansiedad (exceso de impulsos corticales que recaen sobre el centro respiratorio), la fiebre (estímulo del centro respiratorio por citocinas) y las enfermedades intersticiales difusas o el edema pul-

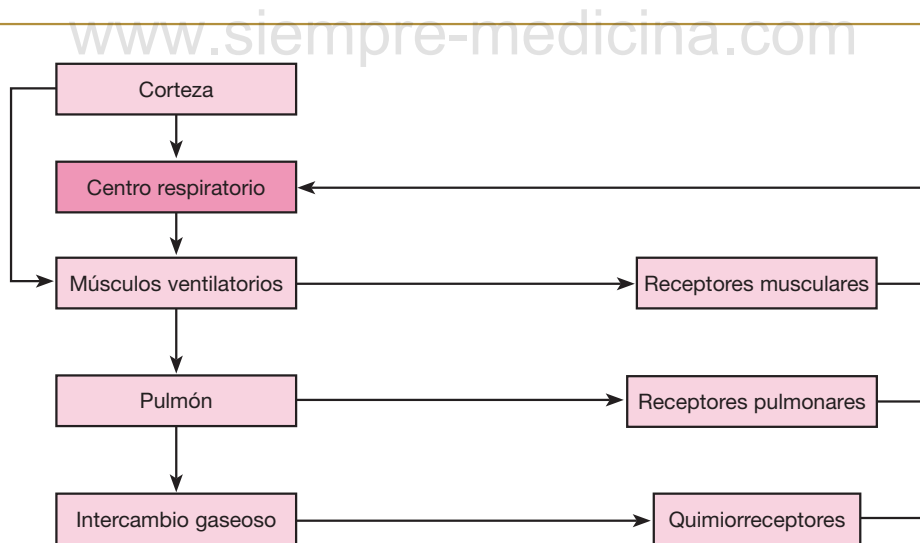


Figura 20-2 Representación esquemática del control de la ventilación pulmonar. El centro respiratorio está sometido a un control voluntario, mediante aferencias procedentes de la corteza, y a otro automático (reflejo), cuyo objetivo prioritario es que, a pesar de las posibles variaciones de la actividad metabólica del organismo, la ventilación pulmonar propicie el intercambio gaseoso adecuado. En condiciones fisiológicas, en el control automático intervienen: *a*) quimiorreceptores centrales, próximos al centro respiratorio, que se estimulan preferentemente por la presencia en el líquido cefalorraquídeo de un exceso de hidrogeniones vinculados al aumento de $PaCO_2$ (cuando la elevación de la $PaCO_2$ es persistente, el centro respiratorio se hace insensible a ese cambio y responde más al descenso de la PaO_2); *b*) quimiorreceptores periféricos del cayado aórtico y de la bifurcación carotídea, que responden preferentemente al descenso de PaO_2 y, en menor medida, a una reducción del contenido de oxígeno de la sangre arterial. En circunstancias patológicas, influyen sobre el centro respiratorio impulsos procedentes fundamentalmente de: *a*) receptores pulmonares, tanto los de irritación, presentes en la vía aérea (que, además, desencadenan broncoconstricción), como los denominados J, situados en las paredes alveolares yuxtapuestas a los capilares de la circulación pulmonar, que se estimulan al aumentar el volumen de sangre contenido en dichos vasos y cuando el intersticio está ocupado por agua o por tejido inflamatorio; y *b*) receptores musculares, localizados en el huso de los músculos ventilatorios y estimulados cuando la fuerza que éstos desarrollan se acerca al máximo de su capacidad contráctil.

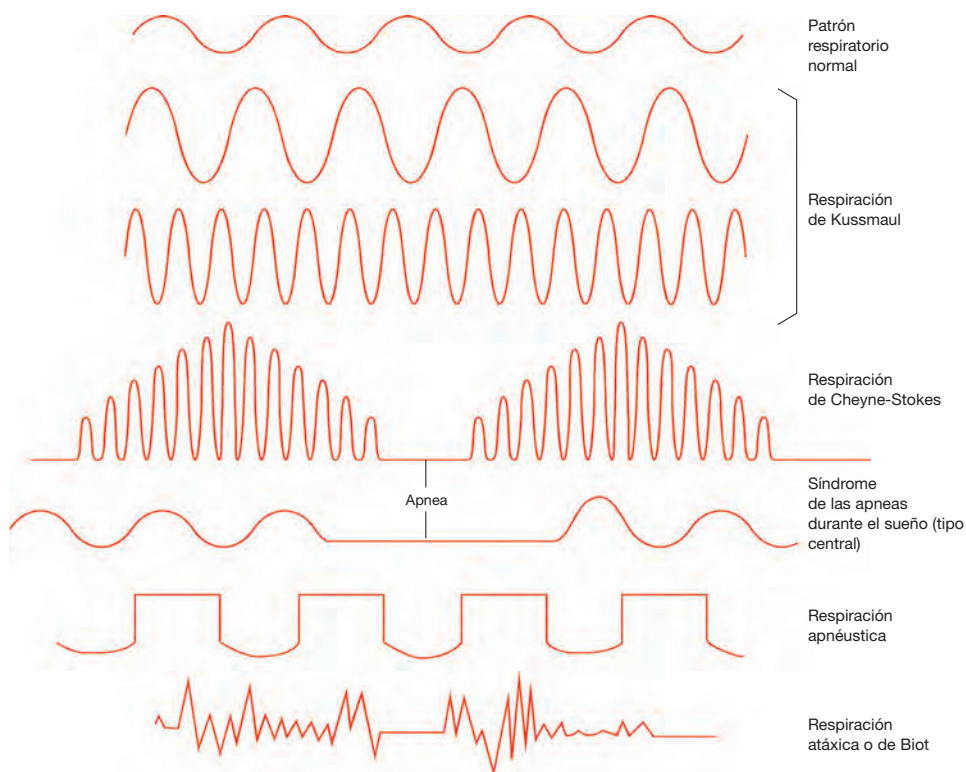


Figura 20-3 Representación de los principales patrones respiratorios anormales.

monar (en ambos casos, estimulación de los receptores J, yuxtapuestos a los capilares pulmonares, desde los que surgen impulsos hacia el centro respiratorio).

- **Respiración de Kussmaul:** es profunda (*batipnea*) y su frecuencia es variable: la respiración es lenta (*bradipnea*) cuando se estimulan quimiorreceptores centrales (próximos al centro respiratorio) o periféricos (ubicados en el cayado aórtico y en la bifurcación carotídea) por un descenso del pH de la sangre (p. ej., en la cetoacidosis diabética). Por el contrario, en las lesiones del mesencéfalo puede aparecer la variedad *taquipneica* de la respiración de Kussmaul, también denominada hiperventilación central neurógena.
- **Respiración de Cheyne-Stokes:** se define como respiración periódica o patrón respiratorio *in crescendo-decrescendo*, ya que alternan sucesivamente períodos en los que hay un incremento progresivo de la profundidad de la respiración con otros caracterizados por un descenso paulatino de la misma, hasta que, coincidiendo con el cese de los impulsos provenientes del centro respiratorio, se interrumpe la expansión torácica y el flujo aéreo inspiratorio (apnea).

La respiración de Cheyne-Stokes se interpreta como una inestabilidad del centro respiratorio, en

virtud de la cual éste responde de forma excesiva o defectuosa frente a los cambios de PaCO_2 . Se observa tanto en situaciones fisiológicas (fase inicial del sueño, coincidiendo con la desaparición del estímulo de la vigilia sobre el control automático del centro respiratorio) como patológicas (p. ej., insuficiencia cardíaca izquierda grave, lesiones supratentoriales extensas). En la insuficiencia ventricular izquierda intervendría el enlentecimiento de la circulación sanguínea, de forma que los aumentos fisiológicos de la PaCO_2 originados por el metabolismo celular normal tardan en ser captados por los quimiorreceptores próximos al centro respiratorio y, al no desencadenar la correspondiente respuesta ventilatoria, el dióxido de carbono se va acumulando en la sangre. Cuando, por fin, responde el centro respiratorio, lo hace incrementando mucho la VA (período de aumento progresivo de la profundidad de la respiración); la eliminación excesiva de dióxido de carbono produce un descenso progresivo de la ventilación y, finalmente, sobreviene la apnea, repitiéndose de nuevo el ciclo al volver a elevarse la PaCO_2 .

- **Síndrome de apneas durante el sueño,** en su modalidad central (v. cap. 21).

- **Respiración apnéustica:** se caracteriza por la existencia de una pausa mantenida de apnea inspiratoria precediendo a cada espiración; aparece al lesionarse las neuronas del centro neumotáxico protuberancial.
- **Respiración atáxica o de Biot:** la profundidad y el ritmo de los movimientos respiratorios son absolutamente irregulares; se observa en lesiones que afectan a neuronas bulbares del centro respiratorio.

Si bien los patrones respiratorios descritos pueden modificar la \dot{V}_A , con rigor los términos *hipoventilación* e *hiperventilación alveolar* sólo deben utilizarse cuando hay un aumento (hiperventilación) o un descenso de la PaCO_2 , respectivamente.

PALPACIÓN DEL TÓRAX

Aporta información sobre los mismos aspectos que la inspección, pero además permite evaluar la *transmisión a la pared torácica de las vibraciones vocales* que se originan en la laringe durante la fonación, para lo cual se solicita al paciente que pronuncie vocablos que contengan consonantes fuertes («carretera», «treinta y tres», «ferrocarril»), comparando la transmisión percibida en cada hemitórax. La transmisión de las vibraciones vocales está atenuada o incluso abolida cuando existe una obstrucción bronquial o una destrucción del parénqui-

ma pulmonar, o bien si hay líquido o aire interpuestos entre el pulmón y la pared torácica, es decir, en la cavidad pleural. Por el contrario, las vibraciones se transmiten mejor a la pared torácica a través de alvéolos cuyo contenido posee una densidad mayor que la del aire (p. ej., exudado inflamatorio).

PERCUSIÓN DEL TÓRAX

Como el pulmón normal contiene estructuras sólidas (parénquima), líquido (sangre en el interior de los vasos) y aire, la percusión del tórax origina lo que se conoce como *sonido claro pulmonar*, cuya cualidad sonora es intermedia entre la de la matidez (sonido que se obtiene al percutir una estructura sólida o con líquido en su interior) y el timpanismo (sonido obtenido al percutir una víscera hueca). Obviamente, la percusión timpánica traduce un exceso de aire en el pulmón o la presencia de aire en la cavidad pleural; y se percibirá matidez si, por ejemplo, desaparece el aire de los alvéolos o es reemplazado por material no gaseoso, y cuando se acumule líquido en la cavidad pleural.

AUSCULTACIÓN PULMONAR

Normalmente se detectan dos tipos de ruidos, producidos por el paso del aire a través de las vías aéreas durante la inspiración y la espiración (fig. 20-4):

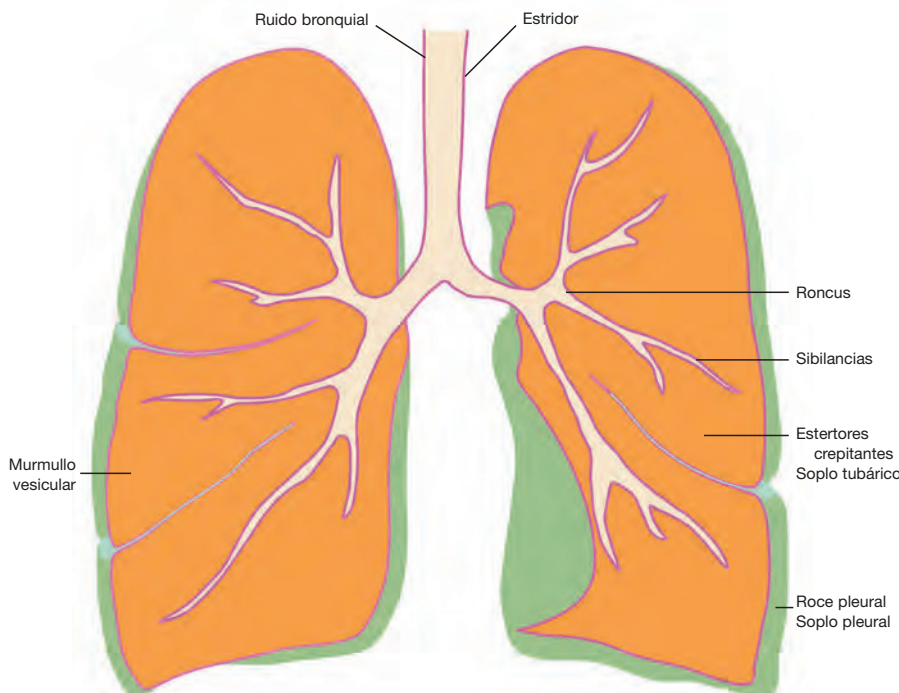


Figura 20-4 Auscultación pulmonar: origen de los ruidos respiratorios fisiológicos (izquierda) y adventicios (derecha). En color verde se representa la pleura.

- **Ruido bronquial:** se percibe al auscultar sobre la laringe y la tráquea; consta de dos fases, una inspiratoria y otra espiratoria, separadas por una pausa, siendo más intensa y prolongada la fase espiratoria.
- **Ruido o murmullo vesicular:** se oye con el fonendoscopio colocado sobre la pared del tórax. Se trata del propio ruido bronquial, disminuido de intensidad y con una tonalidad más baja debido a la defectuosa transmisión del sonido a través del parénquima pulmonar. Además, a diferencia del ruido bronquial, en el murmullo vesicular no existe pausa entre las fases inspiratoria y espiratoria, y esta última es más suave y corta que la fase inspiratoria. La intensidad del murmullo vesicular es menor cuando existe obstrucción bronquial, el alvéolo está ocupado por líquido, disminuye el parénquima pulmonar o se acumula líquido o aire en la cavidad pleural.

Mediante la auscultación también podemos percibir la *transmisión de la voz*, que se modifica por la mismas circunstancias que alteran la transmisión de las vibraciones vocales.

La audición de **ruidos adventicios**, ya estén asociados con el murmullo vesicular o bien sustituyan a éste, es un hecho de significado patológico de gran valor. Se distinguen los siguientes ruidos, ordenados de acuerdo con su origen (fig. 20-4):

- La estenosis de la laringe o de la tráquea propicia el desarrollo de un flujo aéreo turbulento que origina *estridor*, un ruido preferentemente inspiratorio, rudo, audible incluso a distancia del enfermo.
- En los bronquios se originan roncus y sibilancias. Los *roncus* son ruidos de tonalidad baja, que simulan el ronquido; se generan al vibrar, con el paso del aire, las secreciones libres en el interior de los bronquios, y es típico que se modifiquen al toser, porque este acto moviliza las secreciones bronquiales. Las *sibilancias* son ruidos de tonalidad alta y cualidad de silbido, preferentemente espiratorios, producidos al pasar el aire por bronquios de pequeño calibre estenosados.
- En el parénquima pulmonar se generan estertores crepitantes (crepitaciones) y soplo tubárico. Los *estertores crepitantes* son ruidos intermitentes, más audibles en la inspiración; su expresión acústica se ha comparado con la que se obtiene «al pisar la nieve». Los estertores crepitantes denotan la presencia de líquido en los alvéolos o bien una ocupación del intersticio pulmonar por agua o exudado inflamatorio. Son diversas las explicaciones que se han dado en cuanto a su origen: *a)* burbujeo de aire en el líquido contenido en los alvéolos (por ello se habla de estertores crepitantes de burbuja gruesa, mediana o

fina, aunque es una clasificación de escaso valor clínico), y *b)* reapertura brusca («explosiva») de vías aéreas periféricas y de alvéolos comprimidos por material acumulado en el intersticio, al entrar el aire durante la inspiración. Ocasionalmente, la presencia de mucosidades acumuladas en bronquios dilatados (bronquiectasias) puede también manifestarse por estertores crepitantes, por el mencionado efecto de burbujeo, con la particularidad de que se modifican o incluso desaparecen con la tos, por el efecto movilizador que ejerce sobre las secreciones bronquiales.

El *soplo tubárico* es el propio ruido bronquial conducido hasta la superficie torácica sin apenas modificarse; se origina cuando el aire circula por vías aéreas bronquiales rodeadas de parénquima pulmonar ocupado por un exudado inflamatorio.

- Los ruidos adventicios producidos en la pleura son: *a)* *roce pleural*, que traduce la fricción que sufren al deslizarse una sobre otra las dos hojas pleurales inflamadas, audible tanto en inspiración como en espiración, y *b)* *soplo pleural*, un ruido espiratorio de características parecidas a las del soplo tubárico, que se escucha en la zona del hemitórax correspondiente a la zona más alta de un derrame pleural. El soplo pleural se oye en los derrames pleurales que acompañan a una condensación pulmonar, ya que en realidad se trata del propio soplo tubárico de la condensación una vez ha sido filtrado a través de la fina capa de líquido existente en la parte superior del derrame.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS

Se distinguen las pruebas que exploran de forma global la función del aparato respiratorio (intercambio gaseoso) y las que evalúan cada uno de sus condicionantes (ventilación pulmonar, difusión alveolocapilar y perfusión alveolar).

Intercambio gaseoso

Se valora mediante la **gasometría arterial** o determinación de la PaO_2 (valor normal: 95 mmHg) y de la $PaCO_2$ (valor normal: 40 mmHg). Puede tener interés comparar la PaO_2 medida en condiciones basales y tras realizar un ejercicio físico o después de administrar oxígeno puro. Conociendo la PaO_2 y la $PaCO_2$, y aplicando una fórmula sencilla, es posible conocer el *gradiente alveoloarterial de oxígeno*, que es la diferencia entre la PAO_2 y la PaO_2 .

Dado que la gasometría arterial requiere la punción de una arteria para obtener la muestra de sangre, en la

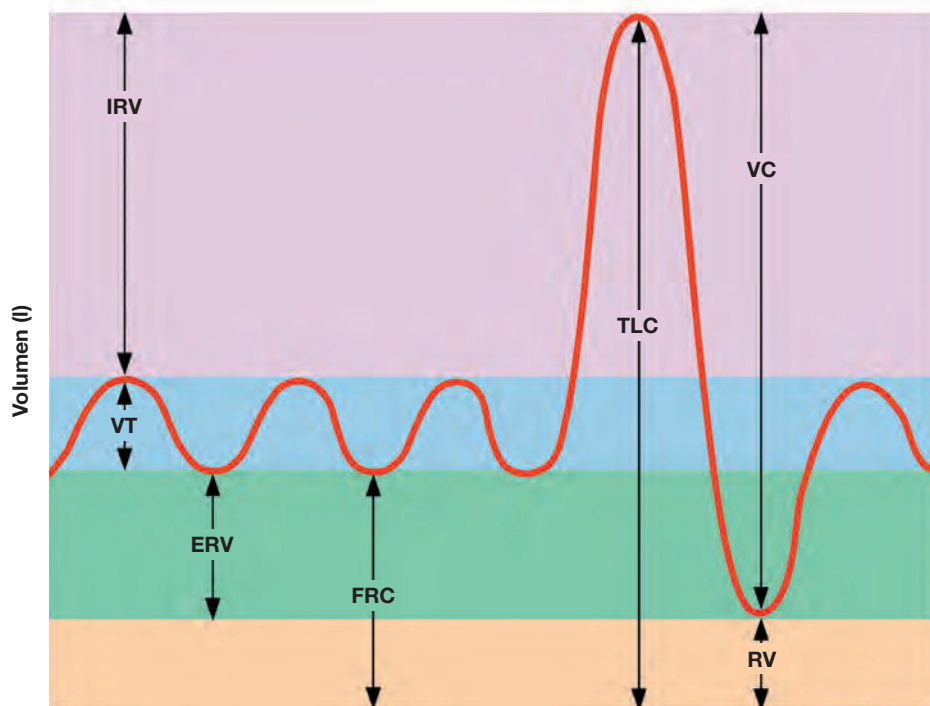


Figura 20-5 Principales volúmenes pulmonares estáticos. ERV: volumen de reserva espiratorio; FRC: capacidad residual funcional; IRV: volumen de reserva inspiratorio; RV: volumen residual; TLC: capacidad pulmonar total; VC: capacidad vital; VT: volumen corriente.

práctica también se recurre a un procedimiento incruento, la **pulsioximetría**, con la cual se determina, aplicando un sensor en el pulpejo de un dedo, el porcentaje de saturación de la hemoglobina por el oxígeno, un parámetro que está estrechamente relacionado con la PaO_2 (v. fig. 7-2).

Ventilación pulmonar

Su exploración incluye la medida de los volúmenes pulmonares estáticos, que son los que contiene el pulmón en diferentes momentos de la respiración, y de los volúmenes pulmonares dinámicos, o cantidad de aire exhalado en un determinado espacio de tiempo (flujo espiratorio). También puede estudiarse la resistencia de las vías aéreas, la resistencia elástica de la caja torácica y del pulmón y el retroceso elástico del pulmón; sin embargo, como requieren una metodología compleja, son pruebas que no se realizan de forma habitual.

Los principales **volúmenes pulmonares estáticos** son (fig. 20-5):

- **Volumen corriente (VT):** volumen de aire que entra en los pulmones en cada inspiración normal (500 ml aproximadamente). Teniendo en cuenta que unos 150 ml del volumen corriente están destinados a ventilar el espacio muerto anatómico, la \dot{V}_A importa 350 ml aproximadamente.

- **Volumen de reserva inspiratorio (IRV):** volumen que aún puede inspirarse después de una inspiración normal.
- **Volumen de reserva espiratorio (ERV):** volumen que aún puede espirarse después de una espiración normal.
- **Capacidad residual funcional (FRC):** volumen de aire contenido en los pulmones al final de una espiración normal.
- **Capacidad pulmonar total (TLC):** volumen de aire que contienen los pulmones tras una inspiración máxima (alrededor de 4.600 ml).
- **Capacidad vital (CV) y volumen residual (RV):** partiendo de una posición torácica de inspiración máxima (TLC), la CV es el volumen de aire exhalado mediante una espiración máxima, y el VR es el volumen que aún permanece en el pulmón.

Los **volúmenes dinámicos o flujos espiratorios** se valoran mediante espirometría forzada: partiendo de una posición torácica de inspiración máxima (TLC), se realiza una espiración con el máximo esfuerzo y rapidez posibles, midiéndose con el espirometro el volumen de aire exhalado. La espirometría forzada constituye, junto con la radiografía de tórax, la prueba más útil para el estudio inicial de un paciente con patología respiratoria. Los principales volúmenes dinámicos son (fig. 20-6):

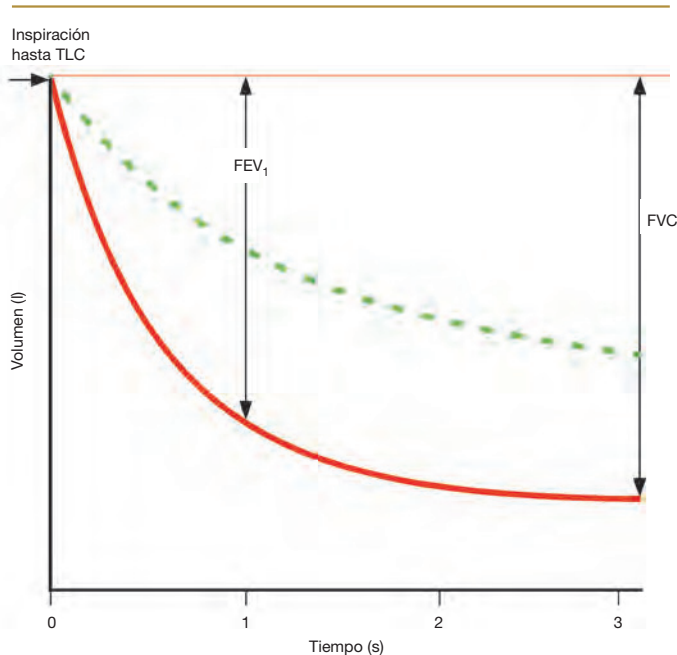


Figura 20-6 Principales volúmenes pulmonares dinámicos de la espirometría forzada. La línea discontinua verde representa el patrón ventilatorio obstructivo. FEV_1 : volumen espiratorio máximo en el primer segundo de la espirometría forzada; FVC: capacidad vital forzada; TLC: capacidad pulmonar total.

- *Volumen espiratorio máximo en el primer segundo de la espirometría forzada (FEV_1).*
- *Capacidad vital forzada (FVC): es el volumen total exhalado durante el tiempo que dura la espiración forzada.*
- *Cociente porcentual FEV_1/FVC (valor normal: 80%): corresponde al clásico índice de Tiffeneau.*

La *prueba broncodilatadora* se utiliza para saber si existe hiperreactividad bronquial, es decir, una respuesta exagerada del árbol bronquial, en forma de broncoconstricción, ante diferentes estímulos, como es característico en el asma bronquial. Consiste en comparar el valor del FEV_1 en condiciones basales y después de que el individuo inhale una sustancia broncodilatadora; se considera positiva si el FEV_1 aumenta significativamente con respecto a su valor basal.

La medida de los volúmenes pulmonares permite distinguir dos patrones de alteración de la función ventilatoria: obstructivo y restrictivo. El **trastorno ventilatorio de tipo obstructivo** se caracteriza por la limitación de los flujos espiratorios máximos (fig. 20-6): *reducción del FEV_1* y, en menor grado, del FVC, por lo que el resultado es un *descenso del cociente FEV_1/FVC* . Se observa en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que comprende la bronquitis crónica y el enfisema pulmo-

nar (v. cap. 22), y en el asma bronquial (v. cap. 4). Los mecanismos por los cuales se reduce el flujo aéreo, especialmente el espiratorio, son:

- *Aumento de las resistencias al paso del aire en las vías aéreas periféricas* (fig. 20-7): en la bronquitis crónica se debe al engrosamiento de la pared de dichas vías por un infiltrado inflamatorio y al moco que se secreta en exceso, ocupando la luz de la vía aérea; en el enfisema pulmonar, el aumento de resistencias deriva del colapso precoz de las vías aéreas periféricas durante la espiración, como consecuencia de la rotura de las fibras elásticas que ejercen tracción sobre sus paredes; en el asma bronquial interviene la broncoconstricción y la inflamación de la mucosa. Y en todos los casos anteriores, se contraen los músculos espiratorios para expulsar de forma activa aire contenido en el pulmón, lo que también determina un aumento excesivo de la presión intratorácica y la consiguiente compresión extrínseca de las vías aéreas periféricas.
- *Defecto del retroceso elástico del pulmón*: se produce por la destrucción de fibras elásticas del parénquima pulmonar, que es la lesión característica del enfisema pulmonar.

El hecho esencial del **trastorno ventilatorio de tipo restrictivo** es la reducción del volumen de aire que contiene el pulmón, lo cual se manifiesta por una *disminución del TLC*; también descienden el FVC y el FEV_1 , pero como lo hacen en igual cuantía, *el cociente FEV_1/FVC*

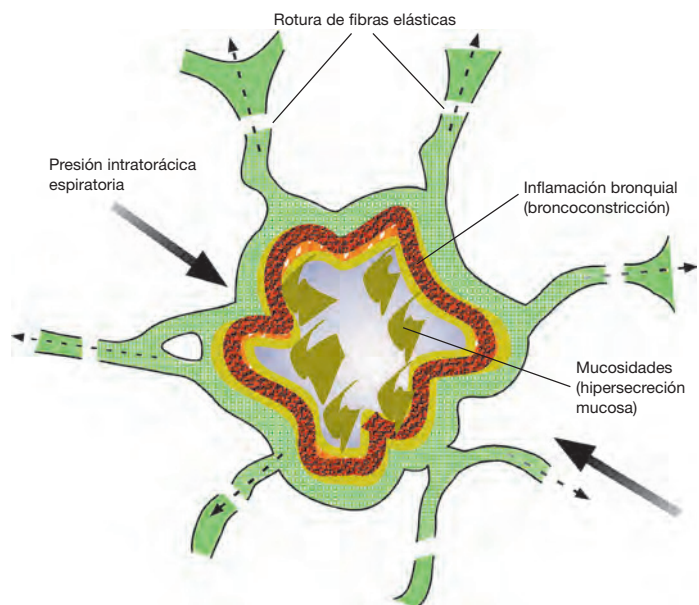


Figura 20-7 Mecanismos de reducción del flujo aéreo en el trastorno ventilatorio obstructivo.

no se altera, a diferencia de lo que ocurre en el trastorno obstructivo. Los mecanismos del trastorno ventilatorio restrictivo son:

- *Incapacidad de los músculos ventilatorios para vencer las resistencias elásticas normales* que ofrecen la caja torácica y el pulmón para su expansión inspiratoria; es lo que acontece en enfermedades que afectan a dichos músculos o a su innervación.
- *Aumento de las resistencias elásticas* (o, lo que es su equivalente: *disminución de la distensibilidad*) del tórax o del parénquima pulmonar: la caja torácica es menos distensible cuando existen deformidades graves del tórax; la condensación pulmonar, la atelectasia, la patología difusa del intersticio pulmonar (v. cap. 22) y la congestión pulmonar pasiva (v. cap. 23) son situaciones que se asocian con una menor distensibilidad pulmonar.
- *Obstáculo mecánico a la distensión pulmonar*: puede tratarse de la presencia de aire o líquido en la cavidad pleural (neumotórax o derrame pleural, respectivamente; v. cap. 22).

Difusión alveolocapilar

Se evalúa midiendo la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) inhalado.

Exploración de la perfusión alveolar

Sólo puede conocerse de forma indirecta, por ejemplo, mediante técnicas isotópicas y angiográficas, a las cuales se hace referencia en el epígrafe siguiente. Tampoco se dispone de metodología de uso clínico para estudiar directamente la relación \dot{V}_A/\dot{Q} .

ESTUDIOS MORFOLÓGICOS

La *radiografía de tórax* en proyección posteroanterior y lateral es la prueba de imagen básica para el es-

tudio de la patología del aparato respiratorio; aporta información sobre el parénquima pulmonar y su vasculatura y permite visualizar el contorno del mediastino y de la silueta cardiovascular y evaluar la morfología de la caja torácica. Asimismo, la *tomografía computarizada*, con diversas variedades técnicas, es el examen indicado para identificar mejor una alteración observada en la radiografía de tórax. Para estudiar la patología de la circulación pulmonar son útiles las pruebas siguientes: a) *gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión*, con la que se valoran posibles defectos de perfusión pulmonar; b) *angiografía pulmonar*, que proporciona la representación radiológica de los vasos pulmonares opacificados tras la inyección de contraste, y c) *ultrasonografía cardíaca (ecocardiograma)*, indicada para evaluar de forma no invasiva la presión en la arteria pulmonar y su repercusión sobre el ventrículo derecho, reemplazando a técnicas invasivas utilizadas previamente, como el estudio hemodinámico pulmonar.

La *fibrobroncoscopia*, además de permitir el examen directo de las vías aéreas, es un procedimiento adecuado tanto para aspirar el contenido endobronquial, en el que se realiza un análisis citológico, como para obtener biopsias de lesiones bronquiales y del propio parénquima pulmonar (*biopsia transbronquial*). Para el estudio de la patología alveolointersticial es útil el *lavado broncoalveolar*, técnica que consiste en introducir una solución salina en los espacios alveolares y aspirar luego el contenido alveolar para su análisis citológico y ocasionalmente microbiológico.

En el estudio de la patología pleural, y como complemento ocasional de la toracocentesis (punción de la pared del tórax para obtener líquido pleural y analizarlo), se dispone de la *toracoscopia*, o introducción en la cavidad pleural de un instrumento óptico que hace posible la observación directa de las hojas pleurales, además de facilitar la biopsia de eventuales lesiones localizadas en ellas.

PUNTOS CLAVE

- La función esencial del aparato respiratorio es garantizar el intercambio gaseoso (aporte de oxígeno a la sangre y eliminación de dióxido de carbono), lo que depende de la ventilación alveolar (\dot{V}_A), la difusión alveolocapilar (su condicionante fundamental es la diferencia de presión parcial de los gases entre los alvéolos y la sangre), de la perfusión alveolar (\dot{Q}) y, sobre todo, de la relación \dot{V}_A/\dot{Q} , que en condiciones normales se aproxima a la unidad.
- El intercambio gaseoso se evalúa mediante la gasometría arterial, que es la determinación de las presiones parciales de oxígeno y de dióxido de carbono en sangre arterial (PaO_2 y PaCO_2 , respectivamente).
- La estenosis de la vía aérea superior cursa con estridor. La patología bronquial origina roncus y sibilancias; la patología pulmonar se manifiesta por estertores crepitantes y soplo tubárico; y la patología de la pleura produce roce pleural o soplo pleural.
- El trastorno ventilatorio de tipo obstructivo se caracteriza por la limitación de los flujos espiratorios máximos, reduciéndose el cociente FEV_1/FVC . Se observa en el asma bronquial y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, debido al aumento de resistencia aérea en las vías respiratorias periféricas y a la falta de retroceso elástico del pulmón.
- El trastorno ventilatorio de tipo restrictivo se caracteriza por una disminución del volumen de aire que contiene el pulmón, manteniéndose normal el cociente FEV_1/FVC . Aparece cuando los músculos ventilatorios son incapaces de vencer las resistencias elásticas normales de la caja torácica o del pulmón, o bien cuando éstas se elevan.

www.siempre-medicina.com

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR PURA

ALTERACIONES DE LA RELACIÓN \dot{V}_A/\dot{Q} Cociente \dot{V}_A/\dot{Q} reducidoCociente \dot{V}_A/\dot{Q} elevadoALTERACIÓN DE LA DIFUSIÓN
ALVEolocAPILARMANIFESTACIONES DE LA INSUFICIENCIA
RESPIRATORIA

Hiperapnia

Se denomina insuficiencia respiratoria al fracaso del aparato respiratorio en el desempeño de su función primordial: el intercambio gaseoso. Se delimita por un dato biológico definitorio: descenso de la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial (PaO_2) por debajo de 60 mmHg, lo que también se conoce como **hipoxemia**. A la insuficiencia respiratoria que sólo cursa con hipoxemia se la califica de parcial, mientras que se considera total cuando, además de la hipoxemia, aumenta la presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial (PaCO_2) o **hipercapnia**. Asimismo, la insuficiencia respiratoria puede ser aguda o crónica.

La insuficiencia respiratoria está causada por una gran variedad de situaciones patológicas, tanto intrapulmonares como extrapulmonares, que afectan al intercambio gaseoso de alguna de las siguientes formas:

- Produciendo un fracaso exclusivo y global de la ventilación alveolar (\dot{V}_A): hipoventilación alveolar pura.

- Alterando la relación entre \dot{V}_A y perfusión alveolar (\dot{Q}) en determinadas regiones del pulmón.
- Acarreando un trastorno de la difusión alveolocapilar.

HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR PURA

Se caracteriza por un fracaso exclusivo de la renovación del aire contenido en todos y cada uno de los alvéolos. Su origen es una patología extrapulmonar, de ahí que también se hable de insuficiencia respiratoria con pulmón sano; destacan los siguientes mecanismos:

- **Depresión del centro respiratorio:** está provocada, por ejemplo, por dosis excesiva de sedantes, opiáceos, etc.
- **Enfermedades de los músculos ventilatorios y de las estructuras que los inervan,** así como **defectos del armazón óseo** (p. ej., deformidades graves del tórax, fractura de múltiples costillas).
- **Obesidad mórbida:** el depósito excesivo de grasa en la pared torácica y abdominal limita mecánicamente la expansión inspiratoria de la caja torácica, produciéndose el denominado *síndrome de obesidad-hipoventilación*.
- **Obstrucción de la vía aérea superior** (p. ej., cuerpo extraño en la tráquea).
- **Síndrome de las apneas durante el sueño:** durante el sueño se presentan episodios repetidos en los que cesa el flujo aéreo inspiratorio (apnea). Se distinguen dos modalidades del síndrome: la central y la obstructiva. En la modalidad central cesa la actividad del centro respiratorio durante dichos episodios y por ello los músculos ventilatorios no se contraen, interrumpiéndose el flujo aéreo (v. fig. 20.3). En la modalidad de tipo obstructivo la actividad del centro respiratorio se mantiene y, por tanto, los músculos ventilatorios se contraen, pero el aire de la atmósfera no entra en el pulmón porque existe una estrechez de

la orofaringe debido a la disfunción de los músculos encargados de mantenerla abierta (p. ej., al disminuir el tono muscular en la fase de sueño REM), a lo cual además se añade un factor anatómico limitante (p. ej., cuello corto asociado con obesidad).

- **Hipoventilación alveolar primaria**, de causa desconocida.

Los fenómenos que tienen lugar en la hipoventilación alveolar pura están representados de forma esquemática en la figura 21-1. Por un lado, disminuye el aporte de oxígeno a todos los alvéolos, lo que reduce la presión parcial de oxígeno en el aire alveolar (PAO_2); en virtud del equilibrio gaseoso por el cual se igualan las presiones parciales de gases de ambos lados de la membrana alveolocapilar, la sangre venosa que llega al pulmón se carga con menos oxígeno y desciende la PAO_2 en la sangre arterial que abandona el pulmón. Y, por otro lado, el dióxido de carbono que difunde desde la sangre venosa al alvéolo no puede eliminarse completamente a la atmósfera, aumentando la presión parcial de dióxido de carbono en el aire alveolar ($PACO_2$) y elevándose la $PACO_2$ en la sangre arterial que abandona el pulmón.

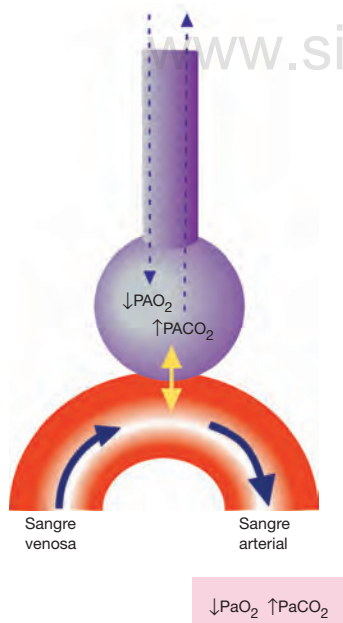


Figura 21-1 Representación idealizada de la insuficiencia respiratoria por hipoventilación alveolar pura. El alvéolo de la figura representa al conjunto de alvéolos pulmonares. Al disminuir el aporte de oxígeno, se reduce la presión parcial de oxígeno en el aire alveolar (PAO_2), lo que se acompaña del correspondiente descenso de la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial (PaO_2) que abandona el pulmón. El dióxido de carbono no puede eliminarse completamente a la atmósfera, y por ese motivo también aumenta la presión parcial de dióxido de carbono en el aire alveolar ($PACO_2$) y en la sangre arterial ($PaCO_2$) que abandona el pulmón.

En consecuencia, en la **gasometría arterial** se detecta siempre una PaO_2 baja y una $PaCO_2$ alta. A esto hay que añadir otro dato característico, que también se deduce del razonamiento anterior: no existe diferencia significativa entre las presiones alveolar y arterial de oxígeno, por lo que *el gradiente alveoloarterial de oxígeno es normal*.

ALTERACIONES DE LA RELACIÓN \dot{V}_A/\dot{Q}

Tienen lugar en determinadas regiones pulmonares, más o menos extensas, y constituyen el mecanismo más frecuente de insuficiencia respiratoria. Se diferencian dos situaciones:

- Alvéolos cuya ventilación es menor que su perfusión, lo que supone un descenso en los mismos del cociente \dot{V}_A/\dot{Q} .
- Alvéolos cuya perfusión es menor que su ventilación, elevándose en ellos el cociente \dot{V}_A/\dot{Q} .

COCIENTE \dot{V}_A/\dot{Q} REDUCIDO

La \dot{V}_A de una región pulmonar concreta llega a ser nula cuando sus alvéolos están colapsados (atelectasia) o consolidados (condensación pulmonar), es decir, cuando el aire alveolar ha sido reemplazado por material no gaseoso. La \dot{V}_A regional es insuficiente, pero no nula, si disminuye el flujo aéreo a causa de una estenosis de las vías aéreas periféricas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma bronquial).

Para comprender la repercusión del trastorno sobre el intercambio gaseoso se puede recurrir al esquema idealizado de la figura 21-2, donde el alvéolo **A** representa el conjunto de alvéolos cuyo cociente \dot{V}_A/\dot{Q} es normal, es decir, alrededor de 1; el alvéolo **B** es el representante de los alvéolos que carecen totalmente de ventilación y, por ello, su cociente \dot{V}_A/\dot{Q} es igual a cero; y el alvéolo **C** corresponde a los alvéolos insuficientemente ventilados, con un cociente \dot{V}_A/\dot{Q} bajo pero superior a cero. En el alvéolo **A** la PAO_2 y la $PACO_2$ son normales, y también lo son las presiones parciales de oxígeno y de dióxido de carbono en la sangre arterial que abandona dicha región pulmonar. Por el contrario, como se ha indicado al considerar la hipoventilación alveolar, en los alvéolos **B** y **C** desciende la PAO_2 y se eleva la $PACO_2$, y estos mismos cambios se reflejan en los gases de la sangre que sale de ellos. En el caso extremo de que la ventilación sea nula (alvéolo **B**), la sangre arterial que abandona ese territorio mantendrá unas presiones parciales de oxígeno y de dióxido de carbono similares a las de la sangre venosa que lo perfunde, como si ésta no hubiese pasado por el pulmón; es decir, lo mismo que ocurre cuando existe un cortocircuito o *shunt* entre las cavida-

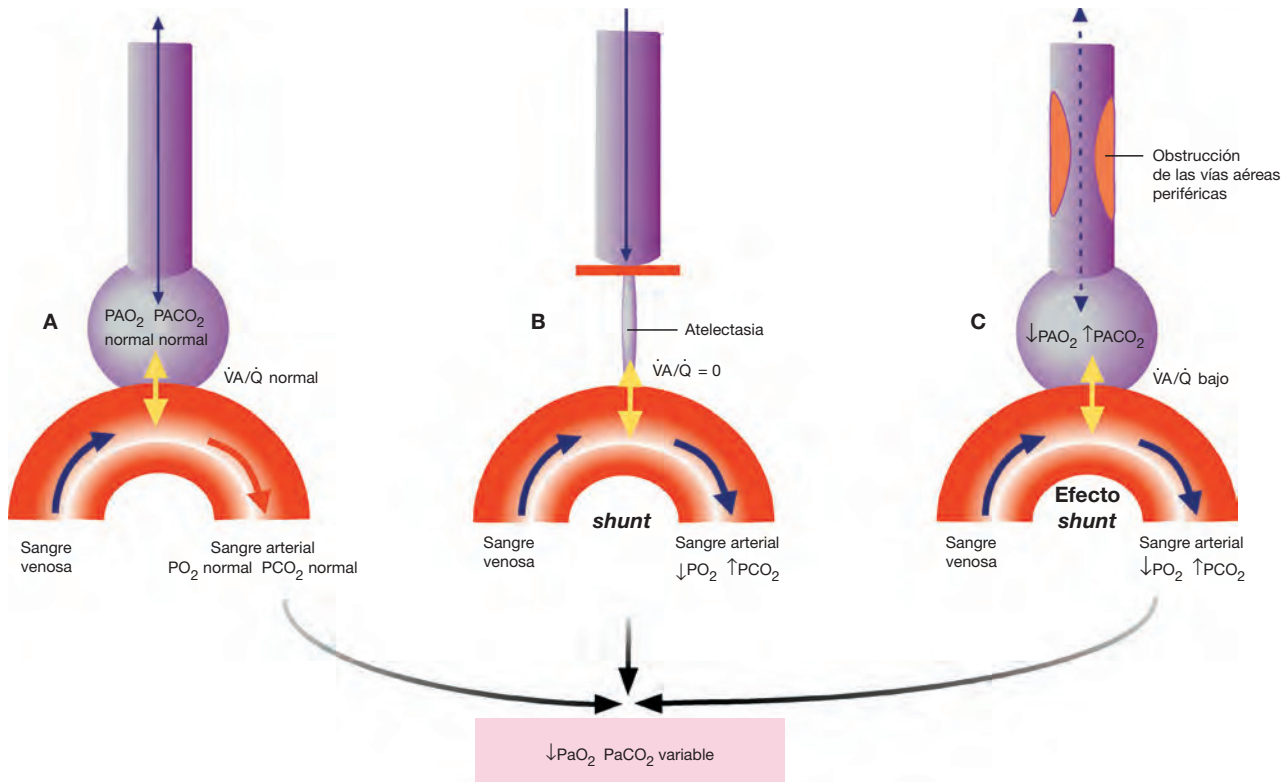


Figura 21-2

Representación idealizada de la insuficiencia respiratoria por descenso del cociente \dot{V}_A/\dot{Q} . Los alvéolos **A**, **B** y **C** representan, respectivamente, el conjunto de alvéolos cuyo cociente \dot{V}_A/\dot{Q} es normal, igual a cero (p. ej., atelectasia) o bajo pero superior a cero (p. ej., obstrucción de vías aéreas periféricas). En los alvéolos **B** y **C** desciende la PAO_2 y se eleva la $PACO_2$, y esos mismos cambios se reflejan en las presiones parciales de los gases en la sangre arterial que sale de ellos (PO_2 y PCO_2). Las presiones parciales de esos gases en la sangre arterial correspondiente al territorio alveolar **B** son similares a las de la sangre venosa que lo perfunde: **shunt** o cortocircuito intrapulmonar; por analogía, se utiliza la expresión **efecto shunt** cuando el cociente \dot{V}_A/\dot{Q} es bajo, pero sin llegar a ser cero (alvéolo **C**). La sangre arterial resultante de la mezcla de la sangre procedente de los territorios alveolares **A**, **B** y **C** tiene una PaO_2 baja y una $PaCO_2$ variable según la capacidad de hiperventilación de los alvéolos sanos.

des izquierdas y derechas del corazón, de ahí que se hable de **shunt** o cortocircuito intrapulmonar cuando el cociente \dot{V}_A/\dot{Q} es igual a cero. Por analogía, se utiliza la expresión **efecto shunt** cuando el cociente \dot{V}_A/\dot{Q} es bajo, pero sin llegar a cero, que es lo que ocurre en el alvéolo **C**. Conviene señalar que en todos los casos el reflejo alveoloarterial desencadenado por la disminución de la PAO_2 contribuye a atenuar el desequilibrio \dot{V}_A/\dot{Q} , ya que reduce la perfusión de los territorios mal ventilados.

La repercusión sobre la **gasometría arterial** es la siguiente:

- Al confluir y mezclarse la sangre arterial normal, procedente del territorio alveolar **A**, con la que proviene de los territorios **B** o **C**, el resultado teórico sería que la sangre arterial que finalmente abandona el pulmón tuviese una PaO_2 baja y una $PaCO_2$ alta. Sin embargo, es muy frecuente detectar un *descenso de la PaO_2* , asociado con una *$PaCO_2$ normal e inclu-*

so baja. Para explicar este comportamiento diferente de los gases hay que recordar que el aumento de la $PaCO_2$ es un potente estímulo del centro respiratorio, que responde ante él provocando un incremento de la \dot{V}_A , aunque por razones obvias sólo podrán llevarlo a cabo los alvéolos sanos. El *aumento de la ventilación de los alvéolos sanos* tiene los efectos siguientes: a) no corrige la hipoxemia porque, como la curva de disociación de la oxihemoglobina tiene una forma sigmoidea (v. fig. 7-2), aunque se eleve la cantidad de oxígeno que llega a dichos alvéolos la sangre que los perfunde no puede adquirir más oxígeno y, por tanto, tampoco es posible que aumente su presión parcial por encima del límite alto de la normalidad, y b) por el contrario, sí puede corregirse la hipercapnia, ya que un aumento de la ventilación en los alvéolos sanos se acompaña del consiguiente descenso tanto de la $PACO_2$ como del contenido de dióxido de carbono y de su presión parcial en la sangre que

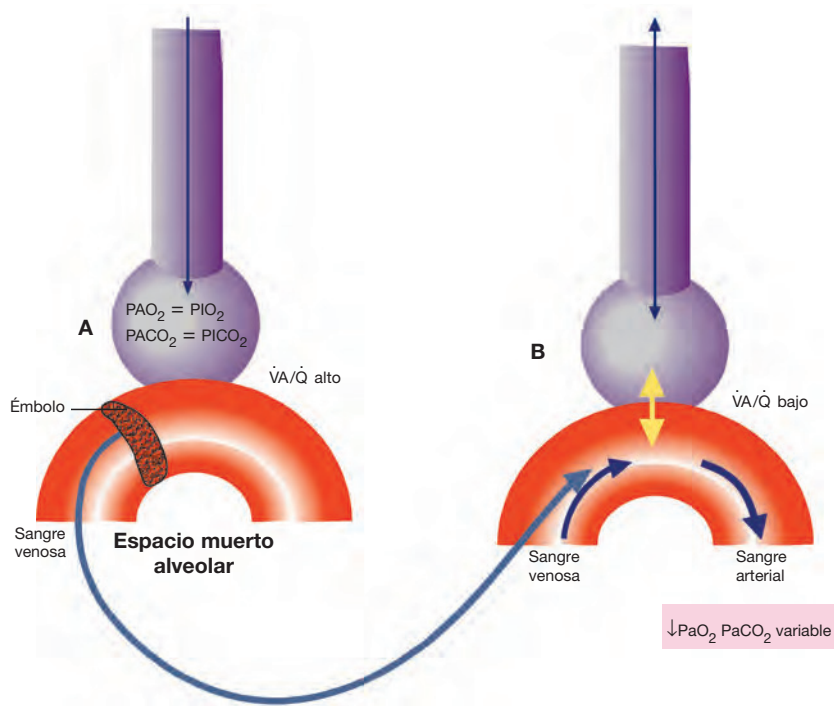


Figura 21-3

Representación idealizada de la insuficiencia respiratoria por aumento del cociente \dot{V}_A/\dot{Q} . El aire del territorio alveolar carente de perfusión por un émbolo pulmonar (alvéolo A) no participa en el intercambio gaseoso y mantiene la misma PAO_2 y $PACO_2$ que en el aire inspirado (PIO_2 y $PICO_2$); por ello, este trastorno de la relación \dot{V}_A/\dot{Q} se denomina espacio muerto alveolar. La sangre deriva hacia otros territorios alveolares (alvéolo B), produciéndose en ellos un descenso del cociente \dot{V}_A/\dot{Q} (efecto *shunt*) por aumento de la perfusión, con el consiguiente descenso de la PaO_2 , mientras que la $PaCO_2$ variará dependiendo de la eficacia compensadora de la hiperventilación alveolar.

los perfunde; por ello esta sangre se vuelve hipocápica, y al mezclarse con la sangre rica en dióxido de carbono proveniente de los alvéolos en los que existe el desequilibrio \dot{V}_A/\dot{Q} puede compensarse la hipercapnia, e incluso producirse hipocapnia.

- Sólo existirá un *aumento de la $PaCO_2$* en dos situaciones: a) cuando la región pulmonar que presenta el trastorno de la relación \dot{V}_A/\dot{Q} sea extensa y, por tanto, la hiperventilación en el escaso contingente de alvéolos sanos no consiga corregir la hipercapnia, y b) si sobreviene una fatiga de los músculos ventilatorios como consecuencia del excesivo trabajo respiratorio que impone el aumento de la ventilación, en cuyo caso al trastorno inicial de la relación \dot{V}_A/\dot{Q} se le suma una hipoventilación alveolar de todos y cada uno de los alvéolos pulmonares, lo que además de elevar la $PaCO_2$ también agrava la hipoxemia.

Junto con los datos descritos, también se constata una elevación del *gradiente alveoloarterial de oxígeno*, y la administración de oxígeno puro tiene efectos variables sobre la hipoxemia: puede corregirla si el descenso del cociente \dot{V}_A/\dot{Q} es moderado (efecto *shunt*), ya que con ello se mejora sensiblemente la oxigenación de la sangre que perfunde los alvéolos cuya ventilación está reducida; pero no modifica la PaO_2 cuando el cociente \dot{V}_A/\dot{Q} es cero (*shunt*) debido a que en los territorios carentes de ventilación el oxígeno administrado no llega siquiera a la sangre de los capilares correspondientes.

COCIENTE \dot{V}_A/\dot{Q} ELEVADO

El paradigma de este trastorno es la falta de perfusión de un territorio pulmonar suficientemente ventilado, a causa de la obstrucción de alguno de los vasos arteriales que lo irrigan (p. ej., embolia pulmonar) (fig. 21-3).

El aire que ventila los alvéolos carentes de perfusión (representados de forma idealizada por el alvéolo A de la fig. 21-3) no participa en el intercambio gaseoso y mantiene las mismas presiones parciales de oxígeno y de dióxido de carbono que las del aire inspirado. Por tanto, desde el punto de vista funcional, dicha región pulmonar se comporta como un espacio muerto anatómico. Por ello este trastorno de la relación \dot{V}_A/\dot{Q} se denomina **espacio muerto alveolar**. La sangre que no atraviesa el lecho vascular obstruido deriva hacia otros territorios alveolares (representados por el alvéolo B), en los cuales, al recibir un exceso de perfusión con respecto a su ventilación, se desequilibra la relación \dot{V}_A/\dot{Q} y desciende dicho cociente. Por ello este efecto *shunt* añadido al aumento del espacio muerto alveolar es el principal causante de hipoxemia e hipercapnia; sin embargo, a diferencia del efecto *shunt* estudiado en el apartado anterior, los alvéolos cuyo cociente \dot{V}_A/\dot{Q} es bajo no por defecto primario de la ventilación sino por exceso de su perfusión, pueden hiperventilar llegando a corregir la hipercapnia.

En consecuencia, la **gasometría arterial** muestra habitualmente un *descenso de la PaO_2* , mientras que la *$PaCO_2$ es normal o incluso baja* y el *gradiente alveoloca-*

pilar de oxígeno está elevado. Sólo se producirá un incremento de la $PaCO_2$ cuando aparezca fatiga de los músculos ventilatorios, porque en ese momento también descende la ventilación en los alvéolos excesivamente perfundidos.

ALTERACIÓN DE LA DIFUSIÓN ALVEolocapilar

Su mecanismo paradigmático es el aumento de espesor de la membrana alveolocapilar; de ahí que también se conozca este trastorno como *bloqueo alveolocapilar* (fig. 21-4); sus causas son la acumulación en el intersticio pulmonar de exudado inflamatorio y tejido conjuntivo (patología intersticial difusa) o de líquido intravascular extravasado (edema intersticial).

El trastorno limita la difusión alveolocapilar de oxígeno, pero no la del dióxido de carbono, ya que éste es 20 veces más difusible que el oxígeno. Por ello en la **gasometría arterial** sólo se constata un *descenso de la PaO_2* . Incluso, a menudo la reducción de la PaO_2 únicamente se detecta *tras el ejercicio físico*. Esto tiene su explicación en el hecho de que en reposo se dispone de un tiempo adicional de 0,50 segundos para poder llevar a cabo completamente el intercambio gaseoso y com-

pensar el bloqueo alveolocapilar, mientras que durante el ejercicio el flujo sanguíneo pulmonar es más rápido y el tiempo de contacto aire-sangre se reduce. En conclusión, el trastorno de la difusión alveolocapilar no se considera por sí solo un mecanismo relevante de insuficiencia respiratoria, al menos en situación de reposo. La administración de oxígeno puro puede llegar a corregir la hipoxemia, ya que el aumento de la presión parcial de oxígeno en el alvéolo es un factor que contribuye a mejorar la difusión de este gas a través de la membrana alveolocapilar.

MANIFESTACIONES DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

Dado que la hipoxemia es el hecho definitorio de la insuficiencia respiratoria, sus manifestaciones serán las propias de la **hipoxia hipoxémica**, que se estudian, junto con las de otros tipos de hipoxia, en el capítulo 7. Cuando exista una hipoventilación alveolar, ya sea global y pura o en el contexto de los desequilibrios de la relación \dot{V}_A/\dot{Q} , la insuficiencia respiratoria también podrá cursar con **hipercapnia**, cuyos signos y síntomas son los que se describen a continuación.

HIPERCAPNIA

El aumento de dióxido de carbono en la sangre supone un mayor aporte del mismo a los tejidos, destacando las consecuencias que se producen en el sistema nervioso y el aparato circulatorio. Entre las **manifestaciones neurológicas** destacan:

- **Asterixis o temblor aleteante (flapping tremor)** (v. fig. 15-3): es un signo precoz, aunque no específico, de hipercapnia, por lo que debe explorarse de forma sistemática en todo paciente con insuficiencia respiratoria.
- **Excitación psicomotora**, si el exceso de dióxido de carbono es moderado, y un *estado confusional* agudo, que evoluciona hacia el coma metabólico, cuando la hipercapnia es intensa (en estas condiciones también se habla de *carbonarcosis*).
- **Hipertensión intracraneal**: se debe al aumento del flujo sanguíneo cerebral por la acción vasodilatadora del dióxido de carbono.

Las **manifestaciones cardiovasculares** son muy variables; el estímulo del dióxido de carbono sobre el centro vasomotor produce una respuesta simpática que se traduce por taquicardia, sudación e hipertensión arterial; pero actuando localmente, el dióxido de carbono deprime la contractilidad miocárdica, con el consiguiente riesgo de insuficiencia cardíaca, y además ejerce

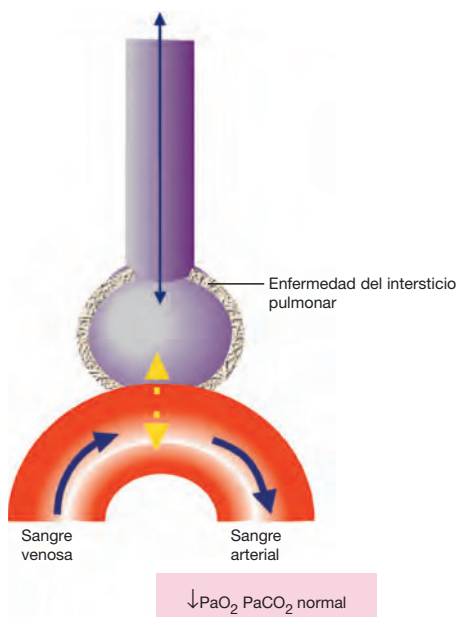


Figura 21-4 Representación idealizada de la insuficiencia respiratoria por trastorno de la difusión (bloqueo alveolocapilar). El trastorno (causado, por ejemplo, por una enfermedad del intersticio pulmonar) limita la difusión alveolocapilar de oxígeno pero no la del dióxido de carbono, por ser éste más difusible a través de la membrana. Por ello cursa con un descenso de la PaO_2 y normalidad de la $PaCO_2$.

una acción vasodilatadora sistémica, que se manifiesta por hipotensión arterial y congestión de la piel y de las mucosas.

Finalmente, sobre el **equilibrio acidobásico** el exceso de dióxido de carbono se combina con agua, acumulán-

dose ácido carbónico y produciéndose *acidosis respiratoria* (v. cap. 53); esta reacción también tiene lugar en el líquido cefalorraquídeo, y el consiguiente aumento de hidrogeniones en ese medio activa el centro respiratorio, apareciendo *disnea*.

PUNTOS CLAVE

- Insuficiencia respiratoria: fracaso del aparato respiratorio para llevar a cabo el intercambio gaseoso. La insuficiencia respiratoria se delimita por un dato biológico: el descenso de la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial (PaO_2) por debajo de 60 mmHg (hipoxemia); a ello puede asociarse o no un aumento de la presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial (PaCO_2) (hipercapnia).
- Hipoventilación alveolar pura: mecanismo de insuficiencia respiratoria consistente en un fracaso de la renovación del aire contenido en todos y cada uno de los alvéolos, debido a causas extrapulmonares (insuficiencia respiratoria con pulmón sano). Cursa con PaO_2 baja y PaCO_2 alta, y no existe diferencia significativa entre las presiones alveolar y arterial de oxígeno, por lo que el gradiente alveoloarterial de oxígeno es normal.
- El trastorno de la relación \dot{V}_A/\dot{Q} en determinadas regiones pulmonares es el mecanismo más frecuente de insuficiencia respiratoria.
- El cociente \dot{V}_A/\dot{Q} desciende si la ventilación de algunos territorios alveolares es menor que su perfusión (p. ej., colapso de los alvéolos, condensación pulmonar, estenosis de vías aéreas periféricas). En la sangre que sale de dichos alvéolos las presiones parciales de oxígeno y de dióxido de carbono son similares a las de la sangre venosa que los perfunde, como si ésta no hubiese pasado por el pulmón por existir un cortocircuito entre las mitades derecha e izquierda del corazón (*shunt*). El trastorno se manifiesta por un descenso de la PaO_2 , pero la PaCO_2 puede ser normal o baja si la hiperventilación de los territorios alveolares sanos compensa el trastorno.
- El cociente \dot{V}_A/\dot{Q} aumenta cuando un territorio pulmonar bien ventilado carece de perfusión (espacio muerto alveolar). La sangre se deriva a otros territorios alveolares, en los cuales, al ser más alta su perfusión que su ventilación, se produce un efecto *shunt*, con las consecuencias antes descritas.
- Por sí solo, el trastorno de la difusión alveolocapilar no es un mecanismo relevante de insuficiencia respiratoria, al menos en situación de reposo.
- La consecuencia constante de la insuficiencia respiratoria es una hipoxia hipoxémica; puede acompañarse o no de manifestaciones de hipercapnia.
- Una manifestación precoz, aunque no exclusiva de hipercapnia, es la asterixis o temblor aleteante (*flapping tremor*).

PATOLOGÍA DEL PARÉNQUIMA PULMONAR, DE LA PLEURA Y DEL MEDIASTINO

TOS
DISNEA
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA
Manifestaciones
CONDENSACIÓN PULMONAR
Manifestaciones
ATELECTASIA
Manifestaciones
PATOLOGÍA INTERSTICIAL DIFUSA DEL PULMÓN
Manifestaciones
DERRAME PLEURAL
Manifestaciones
NEUMOTÓRAX
Manifestaciones
SÍNDROME MEDIASTÍNICO
Manifestaciones
NEUMOMEDIASTINO

TOS

La tos es el síntoma más común de la patología del aparato respiratorio; consiste en una espiración forzada precedida de la apertura brusca de la glotis, con lo cual el flujo aéreo espiratorio alcanza una velocidad muy elevada.

Aunque la tos puede ser provocada voluntariamente, la que tiene interés clínico es el resultado de un reflejo que se inicia por la estimulación de receptores de irritación, distribuidos por la vía aérea superior (fosas nasales, faringe y laringe), el oído, el esófago, el árbol traqueobronquial, la pleura, el pericardio y el diafragma. Los impulsos nerviosos aferentes se transmiten por el nervio vago hasta el «centro de la tos», ubicado en el bulbo, y los eferentes viajan por el nervio vago y los nervios de los músculos espiratorios (intercostales, abdominales).

Los principales tipos de tos son:

- *Tos seca*: no se asocia con expulsión por la boca de material procedente de las vías aéreas (expectoración).
- *Tos productiva*: se acompaña de expectoración; el arrastre al exterior de productos contenidos en la vía aérea tiene el significado de un mecanismo protector, ya que permite la expulsión de materiales extraños (p. ej., exudados que contienen microorganismos) o de secreciones mucosas traqueobronquiales producidas en exceso. Las características cualitativas o cuantitativas del material expectorado son variables: *a) expectoración purulenta* (amarilla o verdosa), que refleja una inflamación de las vías aéreas, generalmente debida a una infección, y si además es muy maloliente debe sospecharse que está causada por gérmenes anaerobios; *b) expectoración hemoptoica o hemoptisis* (sangre procedente de las vías respiratorias), como consecuencia de una inflamación o ulceración de la mucosa traqueobronquial (p. ej., bronquitis, cáncer bronquial), de necrosis del parénquima pulmonar (p. ej., tuberculosis pulmonar, absceso pulmonar, infarto pulmonar consecuente a embolia) o de un trastorno de la hemostasia, y *c) broncorrea*, una expectoración extraordinariamente abundante, preferentemente matutina, constituida por secreciones bronquiales acumuladas en el interior de dilataciones bronquiales (bronquiectasias), sobre todo durante el reposo nocturno.

- *Tos persistente* (duración superior a 3 semanas): sus causas habituales son el tabaquismo, la bronquitis crónica, el asma bronquial (tos como expresión de hiperreactividad bronquial), el denominado goteo nasal posterior (paso a la faringe de secreciones procedentes de la nariz y de los senos paranasales) debido a rinitis y sinusitis, el reflujo gastroesofágico (la tos suele predominar en posición de decúbito) y determinados medicamentos (p. ej., inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina). La tos persistente puede ser seca o productiva.

DISNEA

La disnea es un síntoma cardinal en la patología del aparato respiratorio y circulatorio. Se trata de una sensación de reconocimiento desagradable de la actividad respiratoria que el paciente expresa de formas muy diversas, algunas bastante adecuadas, como «falta o sed de aire» y «ahogo», pero otras más inespecíficas, como «fatiga», o incluso inductoras a ser interpretadas erróneamente por el médico, por ejemplo, «constricción torácica».

El mecanismo de la disnea no está totalmente esclarecido, ya que, a diferencia de otras sensaciones como, por ejemplo, el dolor, no se han identificado receptores o una región de la corteza cerebral cuya estimulación provoque específicamente dicho síntoma. En cualquier caso, el fenómeno fundamental de la disnea es la **activación excesiva del centro respiratorio**, y son los impulsos que desde dicho centro se transmiten hasta la corteza sensitiva los que probablemente provocan en esta última la sensación de disnea (fig. 22-1). La activación del centro respiratorio la provocan impulsos nerviosos generados al estimularse diversos tipos de receptores:

- *Receptores de los músculos ventilatorios*: se hallan en los husos musculares y su estímulo se produce cuando aumenta el trabajo respiratorio hasta un punto en el cual la fuerza que deben desarrollar los músculos durante la inspiración se aproxima al máximo de su capacidad contráctil, característica ésta que varía individualmente. Las circunstancias en las cuales se produce ese esfuerzo muscular son los trastornos ventilatorios obstructivos o restrictivos o bien cualquier situación que conlleve un aumento de la frecuencia o de la profundidad de los movimientos respiratorios (v. cap. 20), advirtiendo que no existe un paralelismo entre el patrón respiratorio anormal y la intensidad de la disnea.
- *Receptores pulmonares y quimiorreceptores*: en la hipertensión pulmonar, la disnea está relacionada con la estimulación de receptores de la pared del lecho arterial pulmonar y de receptores J yuxtacapi-

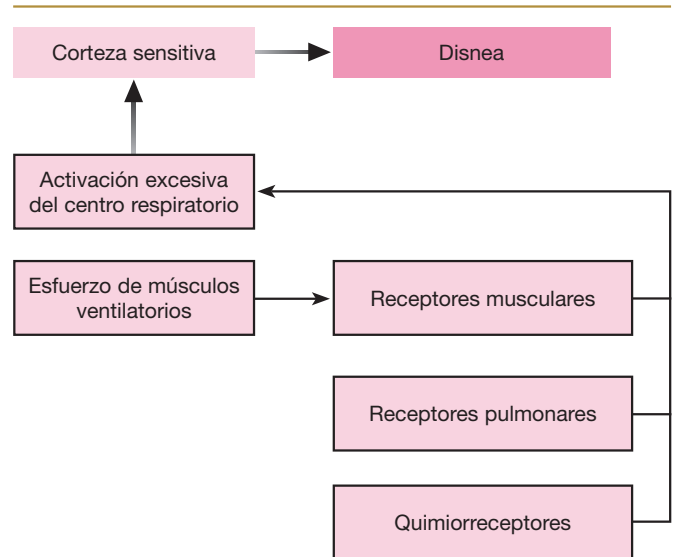


Figura 22-1 Representación simplificada de los mecanismos de la disnea.

lares que se estimulan al distenderse los vasos pulmonares. En el asma bronquial intervienen receptores de irritación de la vía aérea, cuyo estímulo confiere a la disnea, además, un matiz de constricción torácica muy característico. Con respecto a los quimiorreceptores, es más disneizante su estimulación por hipercapnia que por hipoxemia.

También se ha sugerido la existencia de receptores faciales, en el territorio de distribución del V par craneal, y de vías aéreas superiores, que intervendrían en la modulación de la sensación de disnea. Ello explicaría el alivio de la disnea si el aire ambiente tiene una temperatura baja o cuando el paciente recibe el influjo de una fuente de aire fresco (p. ej., al situarse ante un ventilador o al abrir las ventanas de su habitación), y, por el contrario, la intensificación de la disnea cuando el aire inspirado es caliente.

La valoración de un síntoma tan subjetivo como la disnea presenta dificultades. Para cuantificarla, se relaciona la disnea con el grado de ejercicio físico en el cual aparece, y de esa forma se diferencia la disnea de grandes o pequeños esfuerzos y la disnea de reposo; sus variaciones en el tiempo reflejan la evolución del proceso patológico subyacente. El término *ortopnea* se refiere a la disnea que se intensifica al adoptar la posición de decúbito y mejora al incorporarse, obligando al paciente a dormir con varias almohadas; la ortopnea es característica, pero no exclusiva, de la congestión pulmonar pasiva (v. cap. 23). En ocasiones la disnea aparece o se agrava de forma súbita, como es el caso, por ejemplo, en el asma bronquial o en la congestión pulmonar pasiva;

en esta última, además, son típicas las crisis de disnea durante el descanso nocturno (*disnea paroxística nocturna*).

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por la limitación progresiva y no reversible del flujo aéreo, sobre todo el espiratorio, a través de las vías aéreas periféricas, lo que determina un atrapamiento en el pulmón de parte del aire inspirado, con la consiguiente hiperinsuflación pulmonar. En la EPOC se incluyen la bronquitis crónica y el enfisema pulmonar.

La **bronquitis crónica** se define en los términos clínicos siguientes: tos y expectoración durante más de 3 meses al año y más de 2 años consecutivos, como expresión de una inflamación bronquial con hipersecreción mucosa. Con rigor, el concepto de **enfisema pulmonar** es anatomopatológico: dilatación anormal de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales por destrucción de las paredes alveolares; esta destrucción conlleva, además, una reducción de la elasticidad pulmonar.

El principal factor de riesgo para el desarrollo de EPOC es el *tabaquismo*. El humo producido por la combustión del tabaco provoca la activación de los macrófagos alveolares y de las células epiteliales de la vía aérea, que liberan factores quimiotácticos de los leucocitos neutrófilos. Tanto los macrófagos activados como los neutrófilos sintetizan mediadores de la inflamación y diversas proteasas (elastasa, catepsinas, metaloproteinasas) y liberan radicales libres de oxígeno; todo ello trae consigo las siguientes consecuencias:

- **Inflamación de las vías aéreas periféricas e hipersecreción mucosa.**
- **Destrucción del parénquima pulmonar:** resulta principalmente de un desequilibrio entre proteasas y anti-proteasas (α_1 -antitripsina) presentes en el pulmón, a favor de las primeras; no sólo aumenta la síntesis de proteasas, sino que también se oxida e inactiva la α_1 -antitripsina al actuar sobre ella radicales libres de oxígeno. También es posible que contribuyan a la destrucción linfocitos T citotóxicos. En relación con lo expuesto, se comprende que el déficit congénito de α_1 -antitripsina también sea una causa potencial, aunque infrecuente, de enfisema pulmonar.

Se distinguen dos formas anatomopatológicas de enfisema pulmonar: centroacinar y panacinar. En el **enfisema centroacinar** la destrucción y consiguiente dilatación de los espacios aéreos tienen lugar en la zona central del acino pulmonar (bronquiolos respiratorios y

canales alveolares; v. fig. 20-1); este tipo de enfisema se desarrolla prácticamente sólo en individuos fumadores. En el **enfisema panacinar** están destruidas y dilatadas todas las estructuras del acino pulmonar; es típico del déficit de α_1 -antitripsina (v. cap. 49), aunque también puede observarse en individuos fumadores. A menudo se constatan modalidades mixtas de enfisema con características de cada uno de los dos tipos citados.

En cuanto a las repercusiones de la EPOC sobre la **función respiratoria**, consisten en un trastorno ventilatorio obstructivo, cuyos mecanismos se exponen en el capítulo 20, y en una alteración del intercambio gaseoso por desequilibrio de la relación ventilación alveolar/perfusión alveolar (\dot{V}_A/\dot{Q}) de tipo efecto *shunt*. Además, en el enfisema pulmonar se produce una alteración de la difusión por destrucción de la membrana alveolocapilar.

MANIFESTACIONES (fig. 22-2)

Los datos más relevantes de la **exploración física** son los siguientes:

- En la inspección destaca la *prominencia del tórax*, consecuencia de la hiperinsuflación pulmonar, lo que justifica el calificativo de tórax «en tonel».
- La palpación revela una *disminución de las vibraciones vocales*, especialmente cuando exista menos parénquima pulmonar para transmitirlos.
- En la percusión se obtiene *timpanismo*, como reflejo de la hiperinsuflación pulmonar.
- En la auscultación la obstrucción de las vías aéreas se manifiesta por roncus y, sobre todo, *sibilancias espiratorias*; la destrucción del parénquima pulmonar se pone de manifiesto por una *disminución del murmullo vesicular*, con prolongación de la fase espiratoria. Además, la hiperinsuflación pulmonar dificulta la transmisión de los ruidos cardíacos, y por ello se auscultan con menor intensidad.

En el enfisema pulmonar la **radiografía de tórax** pone en evidencia una disminución generalizada de la densidad radiológica pulmonar (*hiperclaridad radiológica*) por el aire retenido en el pulmón. La hiperinsuflación también determina un aumento del espacio aéreo situado por detrás del esternón, una disposición horizontal de las costillas, un aumento de los espacios intercostales y un descenso de la posición del diafragma, con aplanamiento de la silueta cardiovascular. A veces la destrucción del parénquima pulmonar se manifiesta por las denominadas *bullas*, zonas circunscritas de hiperclaridad radiológica que recuerdan un globo de contornos finos. Hay que resaltar que la inflamación bronquial no tiene traducción significativa en el examen radiológico del tórax.

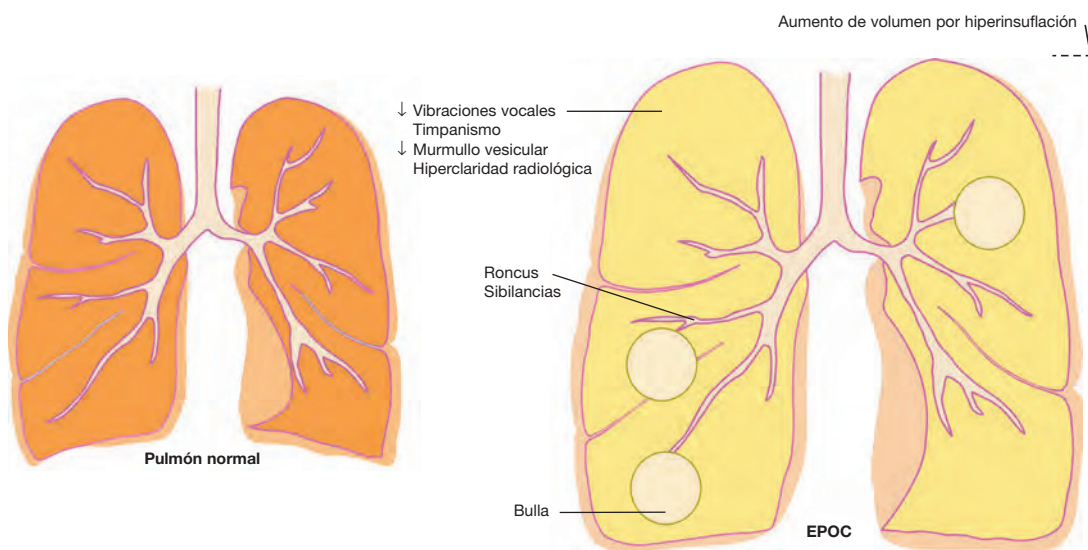


Figura 22-2 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

CONDENSACIÓN PULMONAR

El hecho central de la condensación o consolidación pulmonar es el reemplazamiento de aire alveolar por material no gaseoso de naturaleza diversa: *a)* exudado, como ocurre en la infección pulmonar (neumonía) y en el edema pulmonar no cardiogénico (síndrome de distrés respiratorio agudo); *b)* trasudado, propio del edema pulmonar cardiogénico, y *c)* sangre, en la hemorragia alveolar. En la neumonía la condensación suele limitarse a una zona pulmonar concreta, mientras que en el edema pulmonar es difusa y afecta a ambos pulmones.

La condensación pulmonar altera la **función respiratoria** porque determina un trastorno ventilatorio restrictivo, al ser la zona consolidada menos distensible, y además produce un desequilibrio de tipo efecto *shunt* de la relación \dot{V}_A/\dot{Q} .

MANIFESTACIONES (fig. 22-3)

Los datos característicos de la **exploración física** son:

- En la inspección está disminuida la expansión del hemitórax afectado, como reflejo de menor distensibilidad del parénquima pulmonar consolidado.
- En la palpación las *vibraciones vocales* están *aumentadas*, ya que el parénquima condensado facilita su transmisión.
- En la percusión se obtiene *matidez*, que también expresa la mayor densidad del parénquima.
- En la auscultación se percibe un *soplo tubárico*, que es el ruido bronquial transmitido a través de vías

aéreas permeables rodeadas de parénquima consolidado. Por otra parte, al existir líquido en los alvéolos, también pueden auscultarse *estertores crepitantes*.

En la **radiografía de tórax** la ocupación del espacio aéreo de los alvéolos se manifiesta por el denominado *patrón alveolar*, una hiperdensidad radiológica de bordes mal delimitados («algodonosos») en cuyo seno pueden observarse imágenes lineales claras (signo del broncograma aéreo) correspondientes a vías aéreas permeables

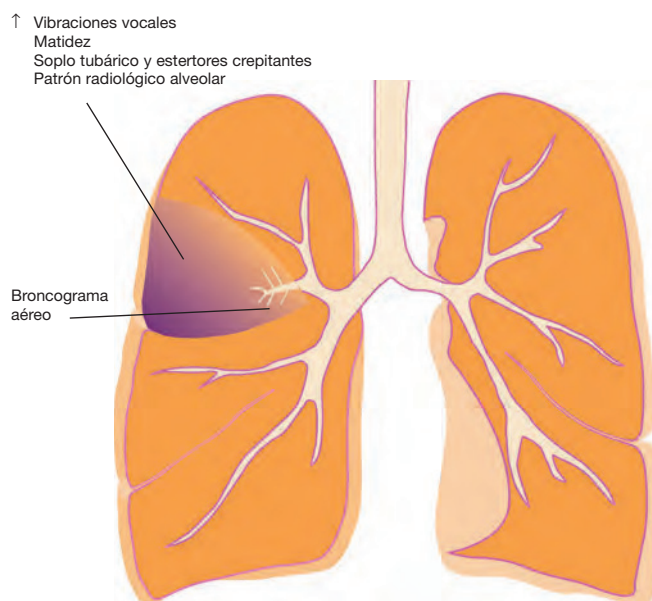


Figura 22-3 Condensación pulmonar (neumonía).

rodeadas de parénquima consolidado. Dependiendo de la extensión de la condensación pulmonar, el patrón alveolar es localizado o difuso.

ATELECTASIA

Es el colapso de los alvéolos debido a la pérdida de su contenido aéreo; la atelectasia puede afectar a un lóbulo, a un segmento pulmonar o a todo el pulmón. Se diferencian tres posibles mecanismos de atelectasia:

- **Obstrucción de un bronquio:** es el mecanismo más relevante. El obstáculo mecánico puede ser intraluminal (p. ej., «tapón» constituido por secreciones bronquiales espesas), parietal (tumor bronquial) o extrínseco (adenopatías mediastínicas); en cualquiera de los casos, el aire atrapado por delante de la obstrucción difunde a la sangre de los capilares alveolares y, asimismo, puede derivar hacia otros alvéolos bien ventilados a través de los poros interalveolares.
- **Defecto del surfactante:** al desaparecer su acción tensioactiva, los alvéolos se colapsan; mediante este mecanismo se provoca atelectasia, por ejemplo, en el síndrome de distrés respiratorio agudo y cuando existe una disminución importante de la perfusión alveolar (embolia pulmonar).
- **Compresión de los alvéolos:** puede ejercerla líquido o aire presentes en la cavidad pleural.

El colapso alveolar conlleva una disminución del volumen del pulmón y la consiguiente retracción del mismo, provocando un desplazamiento hacia el lado afectado de las estructuras del mediastino, que ocupan así el espacio que deja libre el pulmón.

La atelectasia altera la **función respiratoria** al producir un trastorno ventilatorio restrictivo y un trastorno de la relación \dot{V}_A/\dot{Q} de tipo efecto *shunt*.

MANIFESTACIONES (fig. 22-4)

Tomando como ejemplo paradigmático la atelectasia obstructiva, y con la condición de que ésta sea suficientemente extensa, se obtienen los siguientes datos en la **exploración física**:

- En la inspección está reducido el volumen del hemitórax afectado, y además disminuye su expansión inspiratoria, por ser menos distensible la región pulmonar colapsada.
- En la palpación lo más destacado es la *abolición de las vibraciones vocales*, ya que su transmisión está interrumpida por la obstrucción bronquial; es posible apreciar una desviación del latido de la punta

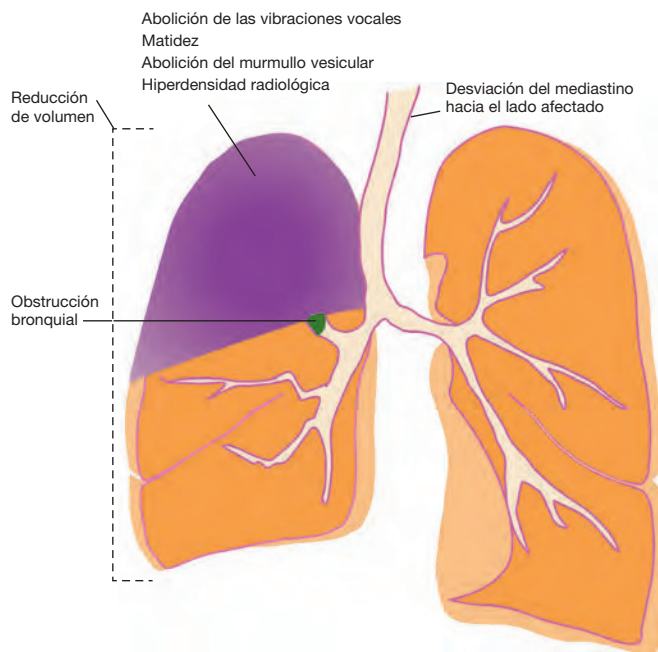


Figura 22-4 Atelectasia obstructiva.

cardíaca hacia el pulmón afectado, en el contexto del desplazamiento global del mediastino.

- En la percusión se detecta *matidez*, al perderse el contenido gaseoso alveolar.
- En la auscultación se constata una *abolición del murmullo vesicular*, como consecuencia de la detención del flujo aéreo en el bronquio obstruido.

En la **radiografía de tórax** la falta de aire alveolar en la zona de la atelectasia se traduce por una *hiperdensidad radiológica*. Asimismo, la retracción pulmonar determina una disminución de volumen del hemitórax afectado, reducción de los espacios intercostales, disposición vertical de las costillas, elevación del hemidiafragma y desviación del mediastino (tráquea, corazón, etc.) hacia el lado afectado.

PATOLOGÍA INTERSTICIAL DIFUSA DEL PULMÓN

En realidad no sólo se afecta el intersticio pulmonar, sino también las estructuras alveolares, e incluso las vías aéreas periféricas; por ello es más adecuada la denominación de **patología alveolointersticial difusa**. El hecho más relevante es una inflamación de los alvéolos (alveolitis) y del intersticio pulmonar, inducida por inhalación de polvos inorgánicos (en este caso se habla de neumoconiosis) u orgánicos (alveolitis alérgica ex-

trínseca), por radiaciones ionizantes y ciertos fármacos; muchas veces, sin embargo, la causa es desconocida. Aunque no es un fenómeno constante, a medida que evoluciona la enfermedad alveolointersticial se acumula tejido conjuntivo en el intersticio (fibrosis pulmonar).

Por lo que respecta a la **función respiratoria**, se produce una alteración ventilatoria restrictiva y un trastorno de la difusión alveolocapilar.

MANIFESTACIONES (fig. 22-5)

Lo más llamativo del **examen físico** es la auscultación de *estertores crepitantes*, sobre todo al final de la inspiración, que además poseen un timbre restallante; se atribuyen a la apertura brusca («explosiva») de las vías aéreas periféricas, previamente cerradas por el efecto compresivo del material acumulado en el intersticio.

En la **radiología del tórax** se observa el llamado *patrón intersticial*, que expresa la ocupación y el engrosamiento del intersticio, y se caracteriza por la presencia en ambos pulmones de imágenes reticulares (líneas hiperdensas que se disponen en forma de malla), micronodulares (imágenes redondeadas de pequeño tamaño), o bien una combinación de ambas (imágenes reticulonodulares).

DERRAME PLEURAL

Es la acumulación de líquido en la cavidad pleural; puede extenderse libremente o localizarse en la cavidad pleural existente entre el pulmón y el diafragma (derra-

me subpulmonar) o bien en las cisuras pulmonares (derrame intercisural).

Si se tienen en cuenta las fuerzas de Starling que condicionan la dinámica de los fluidos (v. cap. 52), los mecanismos potenciales del derrame pleural son:

- **Aumento de la presión hidrostática en los capilares pleurales:** se asocia con congestión pulmonar pasiva, una circunstancia que propicia la estasis de sangre en los vasos bronquiales, lo que a su vez aumenta la presión hidrostática en los capilares de la pleura visceral.
- **Descenso de la presión oncótica del plasma:** como mecanismo aislado de derrame pleural sólo tiene trascendencia en casos de hipoalbuminemia intensa (p. ej., en el síndrome nefrótico y en algunas formas de malnutrición proteicoenergética).
- **Mayor permeabilidad de los capilares pleurales:** está producida por mediadores de la inflamación liberados en la propia pleura (p. ej., infección vírica o tuberculosa) o en regiones pulmonares adyacentes (p. ej., neumonía), o por un tumor que infiltra la pleura.
- **Defecto del drenaje linfático de la pleura:** es la consecuencia de una lesión u obstrucción de los vasos linfáticos pleurales o del conducto torácico; el líquido pleural puede adoptar un aspecto lechoso (*quilotórax*), que le confiere la linfa vertida a la cavidad pleural por hallarse bloqueado el drenaje linfático.

Aunque no está relacionado con las fuerzas de Starling, también hay que citar un tipo particular de derrame pleural, el **hemotórax**, que consiste en la acumulación de sangre en la cavidad pleural, generalmente como consecuencia de una lesión traumática de los vasos de la pleura.

La repercusión del derrame pleural sobre la **función respiratoria** se concreta en un trastorno ventilatorio restrictivo y un desequilibrio de la relación \dot{V}_A/\dot{Q} de tipo efecto *shunt* por la atelectasia compresiva que produce el derrame.

MANIFESTACIONES (fig. 22-6)

Dependen en gran medida del volumen de líquido acumulado y de la causa subyacente:

- **Dolor torácico:** también conocido como dolor pleurítico, es de tipo somático (v. cap. 59), y se localiza en la pared torácica (si la lesión es de la pleura costal o de la parte lateral de la pleura diafragmática, ambas inervadas por nervios intercostales) o en la base del cuello y el hombro (lesión de la porción central de la pleura diafragmática, inervada por el nervio frénico). El dolor aumenta en inspiración y con la tos,

Estertores crepitantes (restallantes)
Patrón radiológico intersticial (reticular, micronodular, reticulonodular)

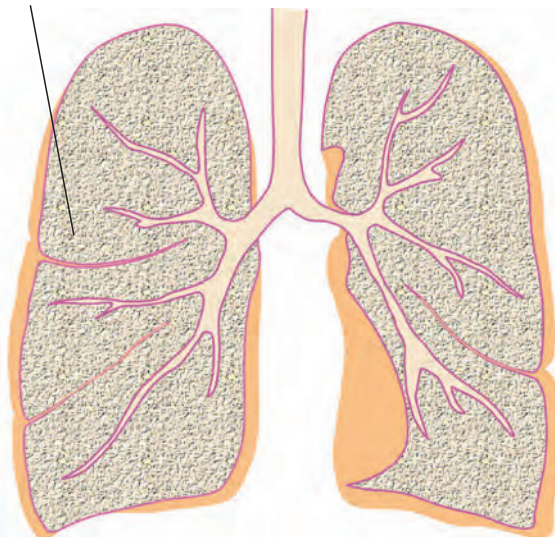


Figura 22-5 Patología intersticial difusa.

ya que ambas circunstancias propician el roce de las dos hojas pleurales, y se alivia cuando el enfermo se acuesta sobre el lado afectado, porque así se reduce la movilidad del hemitórax correspondiente.

A medida que aumenta el volumen del líquido acumulado, el dolor se transforma en una molestia de carácter tensivo y su localización es menos precisa.

- En la inspección se aprecia una *menor expansión del hemitórax afectado* debido a la restricción impuesta por el derrame pleural a la distensión normal del pulmón; cuando es masivo, el derrame puede causar el abombamiento de dicho hemitórax.
- En la palpación las *vibraciones vocales están abolidas*, ya que el líquido interpuesto entre el pulmón y la pared torácica impide su transmisión.
- Al percudir se obtiene *matidez* por la presencia de líquido en la cavidad pleural.
- En la auscultación se constata una *abolición del murmullo vesicular* porque el líquido acumulado en la pleura bloquea la conducción sonora del ruido bronquial hasta la pared del tórax. En los derrames pleurales asociados a una condensación pulmonar se ausculta un *soplo pleural*, que es el propio soplo tubárico de la condensación, filtrado a través de la fina capa de líquido existente en la parte superior del derrame. Asimismo, cuando la cantidad de líquido existente es mínima y la pleura está inflamada puede oírse el *roce pleural*, sonido originado al producirse la fricción de las dos hojas pleurales.

En la **radiografía de tórax** el derrame pleural se traduce por una *hiperdensidad radiológica*, que en el derrame libre de escasa cuantía ocupa sólo el seno costodiafragmático; el límite superior de la hiperdensidad es una línea cóncava, más alta en su porción lateral que en la medial. En casos de derrame pulmonar masivo puede observarse un desplazamiento de las estructuras mediastínicas hacia el lado sano.

La obtención de líquido pleural mediante punción de la pared del tórax (toracocentesis) permite estudiar sus características biológicas y clasificarlo en una de las dos variedades siguientes:

- **Trasudado:** el líquido contiene una concentración baja de proteínas y un escaso número de células, predominantemente mesoteliales. El trasudado es propio de circunstancias que aumentan la presión hidrostática en los capilares de la pleura, y asimismo se detecta cuando descende de forma importante la presión oncótica del plasma.
- **Exudado:** se caracteriza por una elevada concentración de proteínas y un alto número de células (leucocitos o células neoplásicas), hallazgos que suponen la existencia de un aumento de la permeabilidad de los

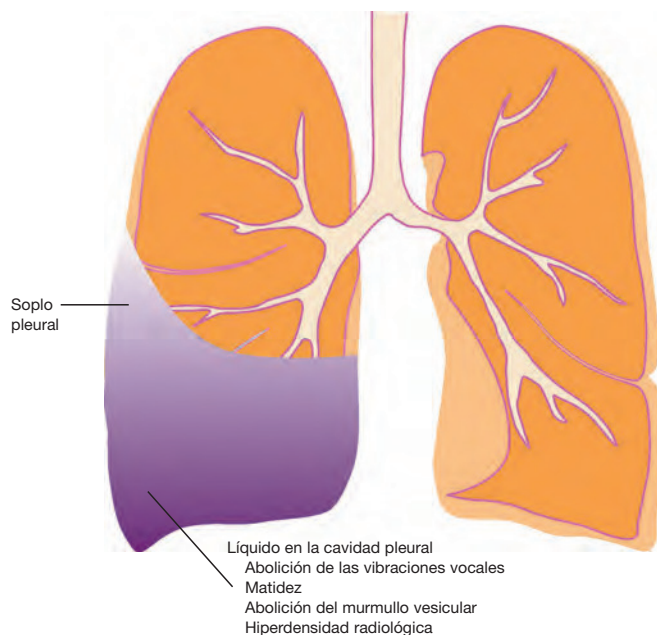


Figura 22-6 Derrame pleural.

capilares de la pleura; también tiene características de exudado el derrame pleural derivado de un defecto de drenaje linfático. Cuando el exudado contiene muchos leucocitos polimorfonucleares (dato indicativo de infección), el líquido pleural adquiere un aspecto purulento, lo que se conoce como *empiema*.

NEUMOTÓRAX

Es la presencia de aire en la cavidad pleural. Como la presión negativa existente en su interior contribuye a mantener abiertas las vías aéreas y los alvéolos, cualquier comunicación de la cavidad pleural con el exterior (p. ej., herida torácica penetrante en la cavidad pleural) o con el parénquima pulmonar (p. ej., rotura de pequeñas bullas pulmonares en contacto con la pleura) promueve la entrada rápida de aire a dicha cavidad y el consiguiente colapso del pulmón subyacente, a lo que también contribuye la compresión ejercida sobre éste por el aire (atelectasia compresiva).

Lo más habitual es que la comunicación se cierre inmediatamente después de haber accedido a la cavidad pleural una determinada cantidad de aire (**neumotórax cerrado**). Se habla de **neumotórax abierto** cuando la comunicación con el exterior se mantiene constantemente permeable, y de **neumotórax hipertensivo** si la comunicación se comporta como una válvula que permite la entrada de aire pero no su salida, produciéndose una progresiva acumulación gaseosa en la cavidad pleural.

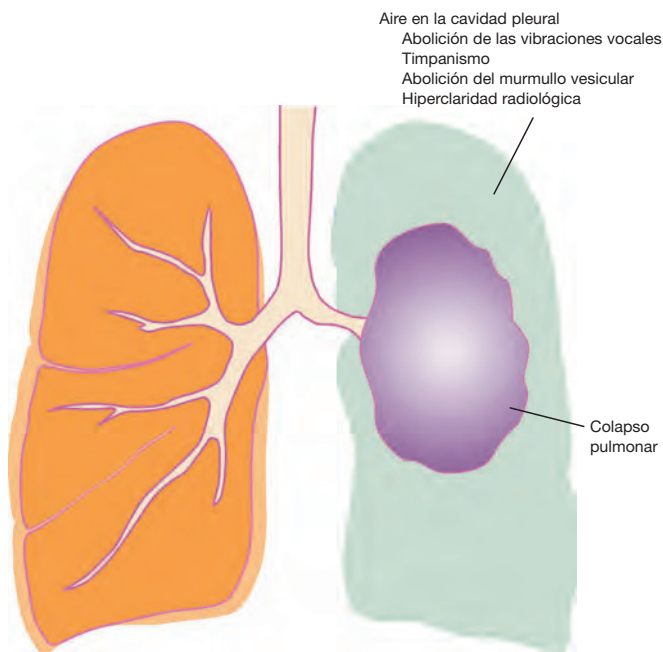


Figura 22-7 Neumotórax.

La repercusión sobre la **función respiratoria** es un trastorno ventilatorio restrictivo y un desequilibrio de la relación \dot{V}_A/\dot{Q} de tipo efecto *shunt* por la atelectasia compresiva que determina el neumotórax.

MANIFESTACIONES (fig. 22-7)

El neumotórax se manifiesta por *dolor torácico* en el hemitórax afectado, de características similares a las del dolor producido por un derrame pleural. Los hallazgos característicos en la exploración física del tórax son los siguientes:

- En la inspección puede llegar a constatar un abombamiento del hemitórax correspondiente, que además se expande menos como consecuencia de la restricción que impone el aire acumulado en la cavidad pleural.
- En la palpación están *abolidas las vibraciones vocales* porque el aire interpuesto entre el pulmón y la pared torácica impide su transmisión.
- En la percusión se obtiene *timpanismo* por la presencia de aire en la cavidad pleural.
- En la auscultación el *murmullo vesicular está abolido*, ya que el aire pleural impide la transmisión del ruido bronquial.

La **radiografía de tórax** muestra un *pulmón colapsado* de bordes nítidos (muñón denso), separado de la pared costal por una *hiperclaridad radiológica* correspon-

diente al aire que ocupa la cavidad pleural; si el contenido aéreo es importante, puede observarse un desplazamiento mediastínico hacia el lado sano.

A modo de resumen, en la tabla 22-1 se contrastan las principales manifestaciones de la patología pulmonar y pleural estudiadas en este capítulo.

SÍNDROME MEDIASTÍNICO

Es el conjunto de manifestaciones producidas al crearse un conflicto de espacio en alguno de los compartimentos mediastínicos. La causa más frecuente son masas cuya naturaleza difiere según la localización (fig. 22-8):

- En el compartimento mediastínico anterior, situado entre el esternón y el pericardio, destacan los tumores del timo, el bocio intratorácico, los tumores embrionarios (teratomas) y los linfomas.
- En el compartimento mediastínico medio o visceral hay que considerar de forma prioritaria los linfomas, las linfadenopatías metastásicas y los quistes derivados del esbozo embrionario del árbol traqueobronquial (quistes broncogénicos), del tubo digestivo (quistes entéricos) o del pericardio (quistes pericárdicos).

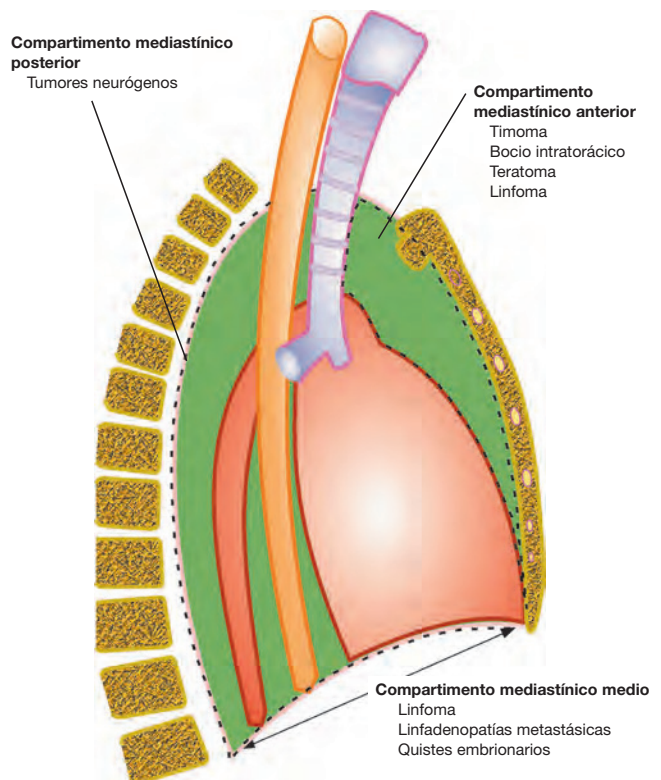


Figura 22-8 Compartimentos mediastínicos y masas ocupantes de espacio más frecuentes.

Tabla 22-1. Manifestaciones de los principales síndromes de la patología pulmonar y pleural

	Inspección del tórax	Vibraciones vocales	Percusión del tórax	Auscultación pulmonar	Radiografía del tórax
<i>EPOC</i>	Tórax prominente	Disminuidas	Timpanismo	Roncus Sibilancias Disminución del murmullo vesicular	Hiperclaridad radiológica Bullas
<i>Condensación pulmonar</i>	Expansión disminuida	Aumentadas	Matidez	Soplo tubárico Estertores crepitantes	Patrón alveolar
<i>Atelectasia</i>	Expansión disminuida Hemitórax retraído	Abolidas	Matidez	Abolición del murmullo vesicular	Hiperdensidad radiológica Desviación del mediastino hacia el lado enfermo
<i>Patología intersticial difusa</i>	—	—	—	Estertores crepitantes restallantes	Patrón intersticial (reticular, micronodular)
<i>Derrame pleural</i>	Expansión disminuida	Abolidas	Matidez	Abolición del murmullo vesicular Soplo pleural	Hiperdensidad radiológica Desviación del mediastino hacia el lado sano
<i>Neumotórax</i>	Expansión disminuida	Abolidas	Timpanismo	Abolición del murmullo vesicular	Hiperclaridad radiológica Muñón pulmonar Desviación del mediastino hacia el lado sano

- En el compartimento mediastínico posterior lo más habitual son los tumores neurógenos, ya sean del tejido ganglionar simpático o de las vainas perineurales.

MANIFESTACIONES

Los signos y síntomas del síndrome mediastínico son el resultado de la compresión que sufren las estructuras mediastínicas a consecuencia del conflicto de espacio creado, así como de la infiltración de las mismas cuando la causa es un tumor maligno:

- Manifestaciones circulatorias:** las más relevantes son las que integran el *síndrome de la vena cava superior* (v. cap. 31).
- Manifestaciones respiratorias:** consisten, por ejemplo, en estridor o sibilancias provocadas por la compresión de la tráquea o de los bronquios, respectivamente.
- Manifestaciones neurológicas:** a) *síndrome de Bernard-Horner*, que comprende miosis, ptosis palpebral y enoftalmos, por lesión del simpático cervical (v. cap. 60); b) *parálisis diafragmática* debida a la infiltración del nervio frénico, y c) *disfonía* por parálisis de una cuerda vocal como consecuencia de la lesión del nervio recurrente, rama del vago.
- Manifestaciones digestivas:** disfagia por compresión extrínseca del esófago.

Entre los **estudios morfológicos**, la radiografía de tórax muestra un ensanchamiento del mediastino, la

tomografía computarizada ayuda a conocer la causa del síndrome, y su identificación requiere a menudo la práctica de una *mediastinoscopia*, que consiste en la introducción de un instrumento óptico en el mediastino, lo que permite observar directamente sus compartimentos y tomar muestras para biopsia. Estos métodos se complementan con los que exploran específicamente la patología de cada una de las estructuras mediastínicas, descritos en los correspondientes capítulos de este libro.

NEUMOMEDIASTINO

Consiste en la presencia de aire en el intersticio del mediastino, con posterior paso al tejido subcutáneo (*enfisema subcutáneo*). El aire puede acceder al mediastino a partir de un neumotórax (si al mismo tiempo se rompe la pleura mediastínica) o tras la rotura de alvéolos, tráquea, bronquios o esófago.

En la exploración física el enfisema subcutáneo se manifiesta por crepitaciones al comprimir la piel; en la auscultación, a veces se detecta una crepitación o chasquido sincrónico con el latido cardíaco (signo de Hamman). En la radiografía de tórax se confirma la presencia de aire en el mediastino, en forma de una línea hipodensa que rodea la silueta cardiovascular, y de otras hipodensidades lineales en los tejidos blandos del cuello y el tórax, correspondientes al aire subcutáneo.

PUNTOS CLAVE

- **Disnea:** síntoma que consiste en el reconocimiento desagradable de la actividad respiratoria («falta o sed de aire», «ahogo»). El hecho fisiopatológico fundamental es la activación excesiva del centro respiratorio por impulsos procedentes de receptores de los músculos ventilatorios, de receptores pulmonares o de quimiorreceptores.
- **Ortopnea:** disnea que se intensifica al adoptar la posición de decúbito y mejora al incorporarse, lo que obliga al paciente a dormir con varias almohadas.
- **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):** se caracteriza por la limitación progresiva y no reversible del flujo aéreo, sobre todo el espiratorio, a través de las vías aéreas periféricas, con atrapamiento en el pulmón de parte del aire inspirado y la consiguiente hiperinsuflación pulmonar (trastorno ventilatorio obstructivo). En la EPOC se incluyen la bronquitis crónica y el enfisema pulmonar, y el tabaquismo es el principal factor de riesgo para su desarrollo.
- **Bronquitis crónica:** tos y expectoración presentes durante más de 3 meses al año, y más de 2 años consecutivos, por inflamación bronquial con hipersecreción mucosa.
- El concepto de enfisema pulmonar es anatomopatológico: dilatación anormal de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales, por destrucción de las paredes alveolares, lo que además conlleva una reducción de la elasticidad pulmonar.
- Entre los signos de la EPOC destaca la prominencia del tórax, la disminución de las vibraciones vocales y del murmullo vesicular, sibilancias y timpanismo. En la radiografía de tórax pueden aparecer bullas, que son zonas circunscritas de hiperclaridad radiológica por destrucción del parénquima.
- **Condensación o consolidación pulmonar:** reemplazamiento de aire alveolar por material no gaseoso (p. ej., exudado inflamatorio en la neumonía). Se manifiesta por aumento de las vibraciones vocales, matidez, soplo tubárico y un patrón radiológico alveolar con signo del broncograma aéreo.
- **Atelectasia:** colapso de los alvéolos, debido a la pérdida de su contenido aéreo, generalmente como consecuencia de una obstrucción bronquial. Cursa con abolición de las vibraciones vocales y del murmullo vesicular, matidez e hiperdensidad radiológica, reducción del volumen pulmonar y, ocasionalmente, desviación del mediastino hacia el lado enfermo.
- En la patología alveolointersticial difusa se auscultan estertores crepitantes y se observa un patrón radiológico intersticial.
- **Derrame pleural:** acumulación de líquido en la cavidad pleural. Sus mecanismos potenciales son: *a)* aumento de la presión hidrostática en los capilares pleurales (congestión pulmonar pasiva); *b)* descenso de la presión oncótica del plasma (hipoalbuminemia intensa); *c)* mayor permeabilidad de los capilares pleurales (inflamación o tumor), y *d)* defecto del drenaje linfático de la pleura. Hemotórax y quilotórax son, respectivamente, la acumulación de sangre y linfa en la cavidad pleural.
- El líquido pleural obtenido mediante punción de la pared del tórax (toracocentesis) puede ser un trasudado, debido a los mecanismos *a)* y *b)* del epígrafe anterior, o bien un exudado, por actuación de los mecanismos *c)* y *d)*. El empiema es un exudado pleural de aspecto purulento, debido a que contiene muchos leucocitos polimorfonucleares.
- Las manifestaciones del derrame pleural son dolor torácico, abolición de las vibraciones vocales y del murmullo vesicular, roce o soplo pleural, matidez e hiperdensidad radiológica.
- **Neumotórax:** presencia de aire en la cavidad pleural procedente de bullas pulmonares rotas o del exterior. Se manifiesta por dolor torácico, abolición de las vibraciones vocales y del murmullo vesicular, timpanismo y una imagen radiológica de colapso pulmonar, separado de la pared costal por una hiperclaridad correspondiente al aire de la cavidad pleural.
- **Síndrome mediastínico:** es la expresión del conflicto de espacio que provoca una masa (bocio, tumores, quistes) ubicada en alguno de los compartimentos mediastínicos; son manifestaciones destacadas el síndrome de la vena cava superior, el síndrome de Bernard-Horner, disfagia y disfonía.
- **Neumomediastino:** presencia de aire en el intersticio del mediastino, con posterior paso hacia el tejido subcutáneo (enfisema subcutáneo).

HIPERTENSIÓN PULMONAR

Manifestaciones

EDEMA PULMONAR

Edema pulmonar cardiogénico
Edema pulmonar no cardiogénico

HIPERTENSIÓN PULMONAR

Se define como el incremento de la presión hidrostática en el interior de la arteria pulmonar.

De acuerdo con la formulación general de la ley de Ohm (cap. 24), los mecanismos teóricos de hipertensión pulmonar podrían ser un incremento del flujo sanguíneo o de la resistencia vascular pulmonar; y además, dado que la circulación pulmonar se comunica directamente con la aurícula izquierda, sin estructuras valvulares interpuestas, otro mecanismo potencial de hipertensión pulmonar sería el incremento de la presión en el interior de dicha cavidad cardíaca.

Como los vasos pulmonares son muy distensibles, se adaptan a grandes aumentos de flujo sin que ascienda significativamente la presión en su interior; además, una parte del exceso de flujo puede ser acogida por vasos que carecen del mismo en condiciones normales (*fenómeno de reclutamiento*). Por tanto, las situaciones fisiológicas (p. ej., elevación del gasto cardíaco derecho en el ejercicio físico) o patológicas (p. ej., cortocircuito intracardíaco izquierda-derecha) determinantes de un hiperaflujo de sangre en la circulación pulmonar no suelen condicionar por sí solas un aumento de la presión en dicho sistema circulatorio.

En conclusión, los mecanismos de la hipertensión pulmonar se concretan en (fig. 23-1):

- **Aumento de resistencia en la circulación pulmonar:** de acuerdo con la formulación de la ley de Poiseuille (cap. 24), el mayor condicionante del incremento de la resistencia es una reducción de la luz vascular (arterias pulmonares o sus ramas) por un obstáculo mecánico. Uno de ellos es la *vasoconstricción arteriolar pulmonar hipóxica* que se desarrolla al descender la presión parcial de oxígeno en el aire alveolar; se trata de uno de los principales mecanismos a través del cual producen hipertensión pulmonar gran parte de las enfermedades del parénquima pulmonar, así como los problemas extrapulmonares causantes de hipoventilación alveolar pura. También incrementa la resistencia vascular un *obstáculo arterial intraluminal*, por ejemplo, un émbolo ubicado en la arteria pulmonar o en sus ramas; en este caso también se produce vasoconstricción arterial debida a sustancias vasoactivas liberadas por el coágulo. Finalmente, una *disminución del número de vasos pulmonares* funcionantes determina la reducción del diámetro global de la vascularización pulmonar y, por tanto, un aumento de la resistencia vascular total; esta situación se produce, por ejemplo, en la fibrosis pulmonar (el tejido conjuntivo acumulado en el intersticio comprime los vasos e impide la circulación de sangre a través de ellos) y en el enfisema pulmonar (se destruye parénquima pulmonar y los vasos correspondientes).

Existe un rara forma de hipertensión pulmonar de causa desconocida (*hipertensión pulmonar primaria*), pero relacionada con una vasoconstricción de las arteriolas pulmonares por disfunción endotelial. Ocasionalmente la hipertensión pulmonar se debe al aumento de resistencias vasculares exclusivamente en el territorio venoso de la circulación pulmonar; son ejemplos de esta circunstancia la exposición

aguda a grandes altitudes, que se asocia con vasoconstricción pulmonar, y la llamada enfermedad venooclusiva, caracterizada por la presencia de microtrombos que obstruyen ramas de las venas pulmonares.

- **Elevación de la presión en la aurícula izquierda:** sus causas son la *estenosis mitral* y la *insuficiencia cardíaca izquierda*, en esta última porque al elevarse la presión telediastólica del ventrículo izquierdo también lo hace la presión en el interior de la aurícula izquierda. Como en ambas circunstancias se produce un estancamiento de sangre en el pulmón, también se habla de *congestión pulmonar pasiva* para referirse a sus repercusiones sobre la circulación pulmonar.

Por otro lado, atendiendo al lugar donde se halla la causa de la hipertensión pulmonar, ésta también se acostumbra a desglosar en dos modalidades (fig. 23-1):

- **Hipertensión pulmonar precapilar:** es denominada de esta forma porque su causa se localiza antes del capilar pulmonar; es decir, existe un aumento de las resistencias en los vasos arteriales pulmonares.
- **Hipertensión pulmonar poscapilar:** como indica esta denominación, el origen de la hipertensión se halla más allá del capilar pulmonar y corresponde fundamentalmente al incremento de la presión en la aurícula izquierda.

MANIFESTACIONES

Derivan de la distensión de la pared de los vasos sometidos al exceso de presión y de la sobrecarga mecánica que la hipertensión pulmonar ejerce sobre el ventrículo derecho. La **distensión vascular pulmonar** origina las manifestaciones siguientes:

- **Disnea:** cualquiera que sea la causa de la hipertensión pulmonar, la disnea se origina por estimulación de receptores de presión ubicados en los vasos arteriales pulmonares. En la disnea de la congestión pulmonar pasiva también intervienen receptores J yuxtacapilares, que son estimulados por la distensión de los capilares pulmonares, y receptores de los músculos ventilatorios, cuya estimulación es debida al esfuerzo que realizan los músculos ventilatorios para tratar de vencer el aumento de resistencias elásticas (descenso de la distensibilidad) que supone el estancamiento de sangre en el pulmón. Es característico de la congestión pulmonar pasiva la presencia de *ortopnea* y *disnea paroxística nocturna* (v. cap. 22); ambas modalidades de disnea se atribuyen a que, durante el decúbito, aumenta el aflujo de sangre al ventrículo derecho y, por tanto, al pulmón, lo que eleva aún más la congestión pulmonar.
- **Dolor torácico,** de tipo visceral (v. cap. 59): se genera por la estimulación de nociceptores de la pared vas-

Hipertensión pulmonar precapilar

Hipertensión pulmonar poscapilar

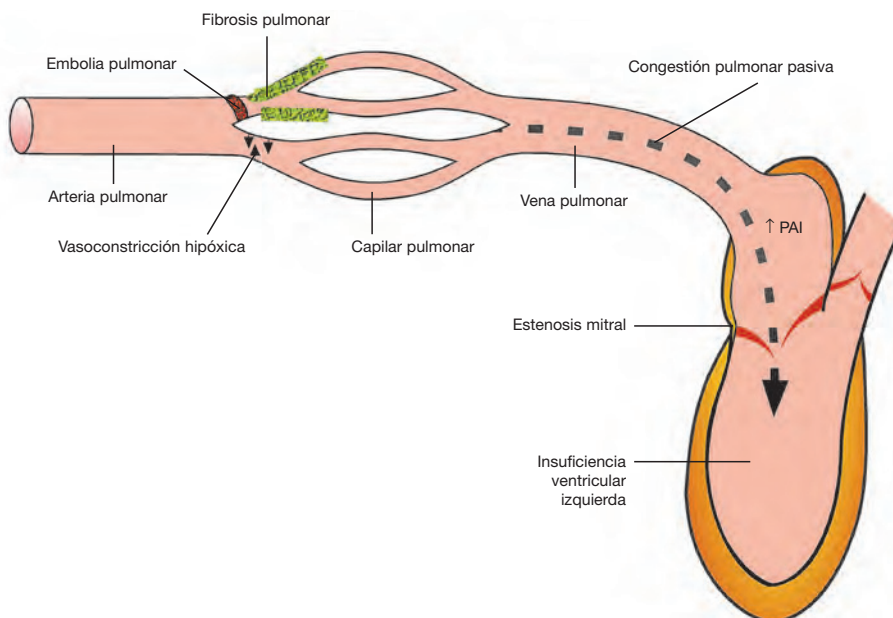


Figura 23-1 Mecanismos y causas fundamentales de hipertensión pulmonar. La flecha discontinua indica estancamiento de sangre. PAI: presión en la aurícula izquierda.

cular; es más habitual e intenso cuando la hipertensión pulmonar se establece de forma aguda, como ocurre en la embolia pulmonar.

- Cambios en la radiografía de tórax (fig. 23-2): *expansión del segundo arco izquierdo* de la silueta cardiovascular (correspondiente a la arteria pulmonar izquierda) y *prominencia de los hilos pulmonares* (dilatación de ramas de la arteria pulmonar). En la congestión pulmonar pasiva, además de lo anterior, se constata el fenómeno conocido como *redistribución vascular*, consistente en la dilatación y prominencia de las venas de los lóbulos superiores, con una expresión radiológica de hiperdensidades «en astas de ciervo»; se explica porque, si bien en condiciones normales dichas venas contienen poca sangre, en la congestión pulmonar pasiva acogen parte de la que se estanca en el pulmón, y por eso se dilatan.

La **sobrecarga de presión del ventrículo derecho** se traduce por:

- *Cierre brusco* de la válvula pulmonar: por ese motivo se percibe un aumento de intensidad del segundo ruido cardíaco al auscultar en el área pulmonar.
- *Insuficiencia cardíaca derecha* (v. cap. 25): surge si la hipertrofia miocárdica concéntrica que desarrolla el ventrículo derecho en respuesta a la sobrecarga de presión no puede llegar a mantener un gasto cardíaco normal; la insuficiencia cardíaca derecha es más probable cuando la hipertensión pulmonar se instaura de forma aguda, ya que en ese caso no hay tiempo suficiente para que el ventrículo pueda hipertrofiarse.

Hay que aclarar que el término **cor pulmonale** sólo se refiere a la sobrecarga del ventrículo derecho, y posterior insuficiencia cardíaca derecha debida a una patología primaria del parénquima pulmonar, de los vasos pulmonares o de las estructuras extrapulmonares que intervienen en la ventilación; estas situaciones propician un *cor pulmonale* crónico, salvo el embolismo pulmonar, que es una causa paradigmática de *cor pulmonale* agudo. Por tanto, no es *cor pulmonale* la sobrecarga ventricular derecha secundaria a insuficiencia cardíaca izquierda o a estenosis mitral.

Cuando la hipertensión pulmonar se instaura de forma aguda, la presión pulmonar tiende a normalizarse a medida que mejora el problema subyacente (hipertensión pulmonar reversible) y desaparecen las manifestaciones clínicas. Por el contrario, si la hipertensión pulmonar está determinada por un problema crónico (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica), la sobrecar-

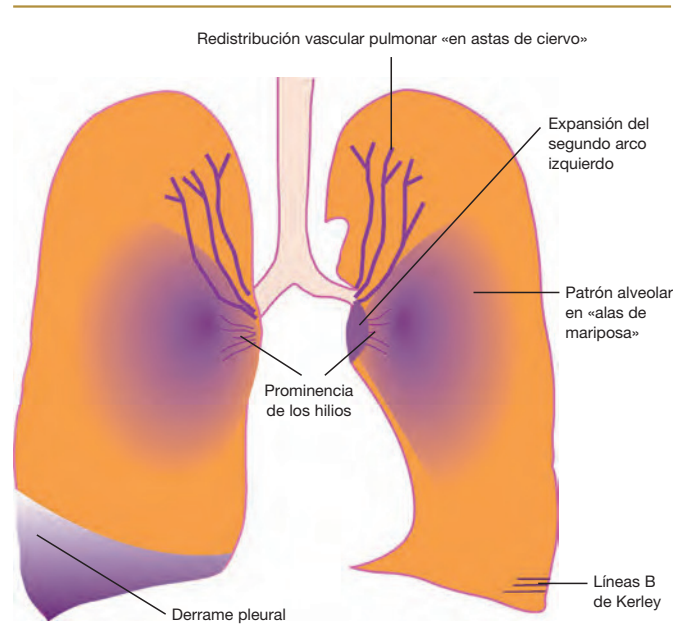


Figura 23-2 Hallazgos radiológicos en la hipertensión pulmonar por congestión pasiva y en el edema pulmonar cardiogénico. La expansión del segundo arco izquierdo con prominencia de hilos traduce la hipertensión pulmonar; y esos datos radiológicos y la redistribución vascular «en astas de ciervo» son manifestaciones de congestión pulmonar pasiva. El resto de los signos radiológicos representados en la figura son los propios del edema pulmonar.

ga mecánica continua que sufre el endotelio vascular favorece los fenómenos de remodelación, consistentes en una proliferación de células musculares lisas en la pared de las arteriolas, lo que agrava la hipertensión pulmonar al reducir más aún la luz vascular, además de hacerla irreversible.

EDEMA PULMONAR

Edema pulmonar significa acumulación de líquido en el pulmón (tanto en los alvéolos como el intersticio), extravasado desde los capilares pulmonares. Se distinguen dos formas: edema pulmonar cardiogénico y no cardiogénico.

EDEMA PULMONAR CARDIOGÉNICO

Se presenta en el contexto de una hipertensión pulmonar por **incremento de la presión en la aurícula izquierda**. Es decir, es una consecuencia de la *congestión pulmonar pasiva* y aparece cuando la presión hidrostática que se alcanza en los capilares pulmonares supera el efecto de las fuerzas de Starling que tienden a retener líquido en su interior, de forma que se produce un tras-

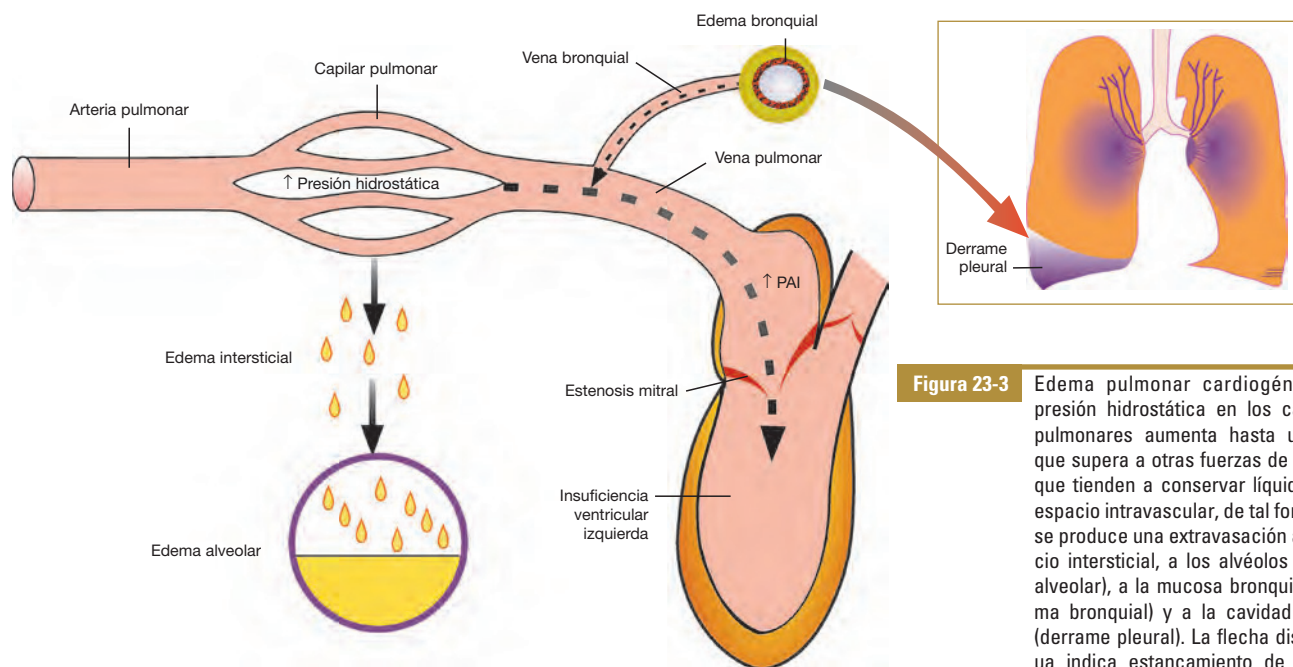


Figura 23-3 Edema pulmonar cardiogénico. La presión hidrostática en los capilares pulmonares aumenta hasta un nivel que supera a otras fuerzas de Starling que tienden a conservar líquido en el espacio intravascular, de tal forma que se produce una extravasación al espacio intersticial, a los alvéolos (edema alveolar), a la mucosa bronquial (edema bronquial) y a la cavidad pleural (derrame pleural). La flecha discontinua indica estancamiento de sangre. PAI: presión en la aurícula izquierda.

vase del mismo hacia el espacio extravascular (fig. 23-3). De ahí que a este tipo de edema pulmonar también se le califique de hidrostático o hemodinámico. Como la permeabilidad del endotelio capilar es normal, el líquido extravasado tiene un contenido proteico bajo.

Inicialmente el líquido ocupa el intersticio pulmonar (*edema intersticial*); pero si la presión hidrostática se sigue elevando, el líquido pasa entre los neumocitos e inunda los alvéolos (*edema alveolar*). Asimismo, el aumento de la presión hidrostática en las venas pulmonares se transmite a los capilares bronquiales y a los de la pleura visceral, extravasándose líquido intravascular tanto en la mucosa de los bronquios (*edema bronquial*) como en la cavidad pleural (*derrame pleural*).

Las repercusiones sobre la **función respiratoria** son un descenso del cociente entre la ventilación y perfusión alveolares (*efecto shunt*) producido por el edema de los alvéolos, un bloqueo alveolocapilar debido al edema intersticial y un trastorno ventilatorio restrictivo por aumento de las resistencias elásticas, y obstructivo a causa del edema bronquial.

Manifestaciones

Destacan las siguientes:

- **Disnea:** en su génesis intervienen los mecanismos descritos en la hipertensión pulmonar por congestión pulmonar pasiva, a lo cual se suma el esfuerzo todavía mayor que deben realizar los músculos ven-

tilatorios para vencer el aumento de las resistencias pulmonares que impone el edema.

- **Tos:** está ocasionada por la irritación de la mucosa bronquial que produce el edema de la misma; se acompaña de expectoración constituida por líquido extravasado a la luz de los bronquios y de los alvéolos, y contiene sangre (*hemoptisis*) si se rompen los vasos congestionados de la mucosa bronquial y acceden hematíes a la luz.
- En el examen físico se constatan datos de *condensación pulmonar* (aumento de las vibraciones vocales, matidez, estertores crepitantes, soplo tubárico; v. cap. 22). Asimismo, debido al edema bronquial, se auscultan *roncus* y *sibilancias*, al igual que en el asma bronquial, con el que no debe confundirse el edema pulmonar; por analogía con el asma bronquial, a esta situación se la califica de *asma cardíaca*.
- Las manifestaciones radiológicas del edema pulmonar cardiogénico incluyen (v. fig. 23-2): a) las generales de la hipertensión pulmonar y las específicas de la congestión pulmonar pasiva; b) las que traducen el edema de los alvéolos, expresadas por un *patrón alveolar* (v. cap. 22) extendido por ambos pulmones y adoptando un aspecto en «alas de mariposa» o de «murciélago», y por las llamadas *líneas B de Kerley*, hiperdensidades radiológicas lineales localizadas en las bases pulmonares, perpendiculares a la pleura y próximas a ella, producidas por la acumulación de líquido en el intersticio de los tabiques interalveola-

res, y c) frecuentemente una hiperdensidad radiológica propia de *derrame pleural*, bilateral o de predominio derecho.

EDEMA PULMONAR NO CARDIOGÉNICO

Puede estar vinculado o no con hipertensión pulmonar. En el **contexto de una hipertensión pulmonar** hay que referirse al edema producido por elevación de la presión hidrostática en los capilares pulmonares a consecuencia de un aumento de la presión, no en la aurícula izquierda, sino exclusivamente en las venas pulmonares, como ocurre en la exposición aguda a grandes altitudes (edema pulmonar de gran altitud; v. cap. 8) y en la enfermedad venooclusiva. Las repercusiones funcionales y las manifestaciones de este tipo de edema son similares a las del edema pulmonar cardiogénico.

En cuanto al mecanismo del edema pulmonar **no vinculado a hipertensión pulmonar**, hay que tener en cuenta factores de la ecuación de Starling distintos al aumento de la presión hidrostática capilar y capaces de promover el trasvase de líquido intravascular al intersticio pulmonar y a los alvéolos:

- **Aumento de la permeabilidad de los capilares pulmonares:** da lugar al llamado *síndrome de distrés respiratorio agudo*, el edema pulmonar no cardiogénico de mayor relevancia clínica; aparece en circunstancias agudas y graves, como la sepsis, en las cuales se liberan a la circulación sistémica un exceso de mediadores de la inflamación que lesionan múltiples estructuras orgánicas, y entre ellas la membrana alveolocapilar, aumentando su permeabilidad. Además del líquido intravascular, también atraviesan la membrana proteínas plasmáticas.

Las repercusiones sobre la función respiratoria y las manifestaciones del síndrome de distrés respiratorio agudo difieren de las del edema pulmonar cardiogénico en que no existen las correspondientes a la hipertensión pulmonar ni a la congestión pulmonar pasiva. Además, en el síndrome de distrés respiratorio agudo pueden observarse atelectasias debido, entre otros motivos, a que la presencia de proteínas en el líquido alveolar altera la síntesis de surfactante por los neumocitos de tipo II.

- **Disminución de la presión oncótica del plasma** (p. ej., en la hipoalbuminemia intensa) o **defecto de drenaje linfático del pulmón** (p. ej., en la linfangitis carcinomatosa): sólo tienen trascendencia cuando coexisten con otros mecanismos de edema pulmonar.
- **Aumento de la presión negativa del intersticio pulmonar:** probablemente es responsable del edema pulmonar que sigue a la evacuación rápida de un neumotórax o un derrame pleural.



PUNTOS CLAVE

- Hipertensión pulmonar: incremento de presión hidrostática en el interior de la arteria pulmonar. Sus mecanismos fundamentales son: *a)* aumento de la resistencia al flujo en la circulación pulmonar por reducción del calibre de las arterias pulmonares o sus ramas (vasoconstricción arteriolar pulmonar hipóxica, embolia pulmonar, disminución del número de vasos pulmonares funcionantes), y *b)* elevación de la presión en la aurícula izquierda (estenosis mitral e insuficiencia cardíaca izquierda), que se transmite retrógradamente al territorio arterial pulmonar.
- Congestión pulmonar pasiva es sinónimo de hipertensión pulmonar por incremento de la presión en la aurícula izquierda.
- Hipertensión pulmonar precapilar: su causa se localiza antes del capilar pulmonar (aumento de la resistencia en los vasos arteriales pulmonares). Hipertensión pulmonar poscapilar: su origen se halla más allá del capilar pulmonar (generalmente se trata de un aumento de presión en la aurícula izquierda).
- Las consecuencias generales de la hipertensión pulmonar son la distensión de los vasos arteriales pulmonares, manifestada por disnea, dolor torácico y prominencia del segundo arco izquierdo de la silueta radiológica cardiovascular; y una sobrecarga mecánica de presión del ventrículo derecho, que propicia el desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha. En la congestión pulmonar pasiva aparece, además, ortopnea, disnea paroxística nocturna y dilatación y prominencia radiológica de las venas de los lóbulos superiores (redistribución vascular pulmonar «en astas de ciervo»).
- *Cor pulmonale*: término que se refiere a la sobrecarga de presión del ventrículo derecho y posterior insuficiencia cardíaca derecha debidas a patología primaria del parénquima pulmonar, los vasos pulmonares o las estructuras extrapulmonares que intervienen en la ventilación pulmonar. No es *cor pulmonale* la sobrecarga ventricular derecha por congestión pulmonar pasiva.
- Edema pulmonar: acumulación de líquido en el pulmón (alvéolos e intersticio pulmonar), extrava-sado desde los capilares pulmonares.
- Edema pulmonar cardiogénico: es un trasudado consecuente a hipertensión pulmonar por incremento de la presión en la aurícula izquierda; por tanto, está íntimamente relacionado con la congestión pulmonar pasiva. Se manifiesta por disnea, tos y datos de condensación pulmonar y de asma cardíaca, y presenta manifestaciones radiológicas tanto de congestión pulmonar pasiva como de condensación pulmonar (patrón alveolar radiológico bilateral «en alas de mariposa»).
- Edema pulmonar no cardiogénico: puede surgir como consecuencia de un aumento de presión en las venas pulmonares o por la extravasación debida a un incremento de permeabilidad de los capilares pulmonares en el síndrome de distrés respiratorio agudo; en este último caso faltan las manifestaciones correspondientes a hipertensión pulmonar.

INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA DEL APARATO CIRCULATORIO

CORAZÓN

Miocardio contráctil
Tejido específico
Cavidades y válvulas cardíacas
Ciclo cardíaco

SISTEMA VASCULAR

Función endotelial

FACTORES DETERMINANTES DE LA FUNCIÓN CIRCULATORIA

Gasto cardíaco
Resistencia vascular

SÍNTESIS DE EXPLORACIÓN FÍSICA DEL APARATO CIRCULATORIO

Inspección
Palpación precordial
Palpación del pulso arterial
Auscultación cardiovascular

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Estudios morfológicos

CORAZÓN

En la pared del corazón se distinguen, de dentro afuera, el endocardio, formado por endotelio; el miocardio, y el epicardio. En el miocardio se diferencian el músculo estriado contráctil y el tejido específico de formación y conducción de estímulos. El corazón y la porción inicial de los grandes vasos están recubiertos por el pericardio, constituido por una hoja externa fibrosa (pericardio parietal) y otra interna serosa (pericardio visceral), entre las cuales existe un espacio (cavidad pericárdica) que contiene una pequeña cantidad de líquido fluidificante, lo que facilita los movimientos del corazón.

MIOCARDIO CONTRÁCTIL

El músculo estriado cardíaco lo forman células (fibras musculares) capaces de contraerse al recibir un estímulo, por lo que también se le denomina miocardio contráctil, o de trabajo. En su citoplasma se hallan miofibrillas compuestas por sarcómeros, mitocondrias y retículo sarcoplásmico; la membrana celular o sarcolema presenta invaginaciones que forman el sistema tubular transversal (sistema T), en íntima relación con el retículo sar-

La función primordial del aparato circulatorio (**función circulatoria**) es lograr una perfusión tisular adecuada, lo que significa (fig. 24-1) aportar a los tejidos oxígeno y sustratos suficientes para atender sus necesidades metabólicas, además de retirar de los mismos los metabolitos que se generan en dicha actividad metabólica.

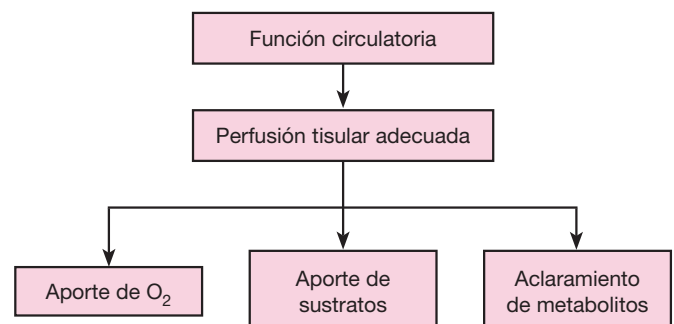


Figura 24-1 Integrantes de la función circulatoria.

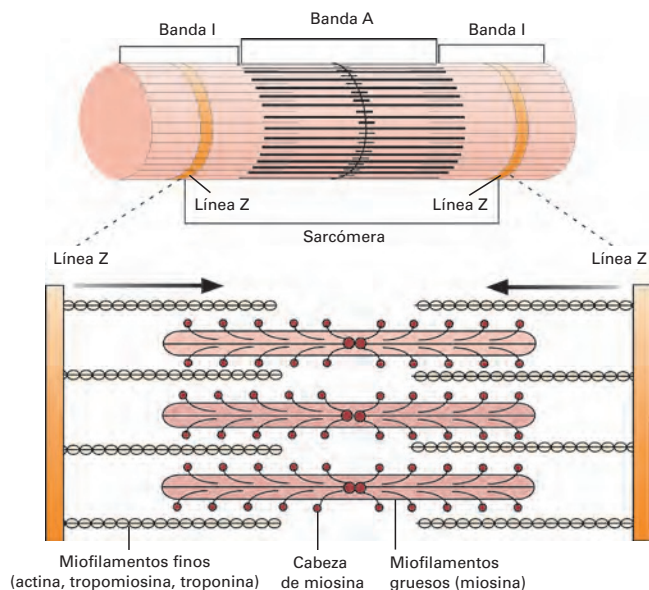


Figura 24-2 Sarcómera (unidad contráctil del corazón). La sarcómera consta de miofilamentos finos y gruesos. Los finos están compuestos por moléculas de actina, en estrecho contacto con dos proteínas reguladoras de la contracción cardíaca, la tropomiosina y la troponina. Los miofilamentos gruesos se superponen a los finos y están formados por miosina, en cuya estructura proteica se diferencia una parte alargada («cola») y otra globular («cabeza»), con actividad ATPasa. La sarcómera está delimitada por dos líneas oscuras (líneas Z, punto de unión de miofilamentos finos de sarcómeras adyacentes); en el centro de la sarcómera hay una banda oscura (banda A, formada por miofilamentos finos y gruesos), flanqueada por dos bandas claras (bandas I, constituidas sólo por miofilamentos finos). Las flechas indican la dirección del desplazamiento de las proteínas contráctiles, y el consiguiente acortamiento de la distancia entre las dos líneas Z durante la contracción del miocardio.

coplasmico. La **sarcómera** es la unidad contráctil del corazón (fig. 24-2).

Las células del miocardio contráctil son excitables, es decir, cambian su polaridad eléctrica transmembrana en respuesta a un estímulo de suficiente amplitud. En cuanto a los procesos de **despolarización-repolarización** de la fibra muscular contráctil, conviene recordar que, en comparación con el de otras células excitables (v. cap.-e), el potencial de acción transmembrana del miocardio contráctil (fig. 24-3) tiene una mayor duración porque presenta una fase «en meseta», de repolarización lenta (fase 2), debida a la entrada al citosol de calcio extracelular a través de canales lentos de calcio regulados por voltaje y de calcio procedente del sarcoplasma; le siguen una fase de repolarización rápida (fase 3), propiciada por la salida de potasio al exterior de la célula, y una fase 4, correspondiente al potencial

de reposo transmembrana. Durante las fases 1, 2 e inicio de la 3, la célula no puede excitarse aunque reciba nuevos estímulos (*período refractario absoluto*), pero al final de la fase 3 los estímulos potentes pueden determinar la apertura de canales para el sodio y provocar una nueva despolarización de la célula (*período refractario relativo*).

Por lo que se refiere a los procesos de **contracción-relajación** de las fibras contráctiles, el calcio que accede al citosol se une a la troponina, lo que permite la interacción entre determinados puntos de las moléculas de actina con las cabezas de miosina; mediante la actividad ATPasa que posee la cabeza de la miosina, se escinde una molécula de ATP en ADP y se libera energía, que se utiliza para el deslizamiento de la actina sobre la miosina; de esta forma se aproximan entre sí las dos líneas Z que delimitan la sarcómera (v. fig. 24-2), produciéndose la contracción de la fibra muscular. El ATP se obtiene a través de la vía glucolítica y de la β -oxidación de los ácidos grasos. El ATP no utilizado se combina con creatina contenida en el músculo cardíaco, a la que transfiere el fosfato, formándose creatinfosfato, que es así un

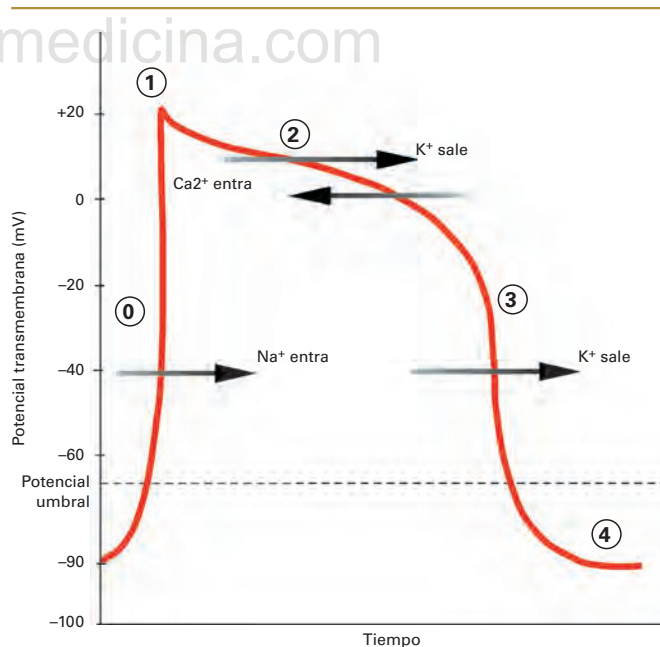


Figura 24-3 Potencial de acción transmembrana en una fibra miocárdica contráctil. Fase 0: despolarización, debida a la entrada de sodio en la célula a través de canales rápidos. Fase 1: leve repolarización rápida, debida al cierre de los canales rápidos para el sodio e inicio de salida de potasio al exterior de la célula. Fase 2: repolarización lenta, debida a la entrada de calcio por canales lentos y salida de potasio. Fase 3: repolarización rápida, debida a la salida de potasio. Fase 4: potencial de reposo transmembrana, debido al cierre de canales iónicos.

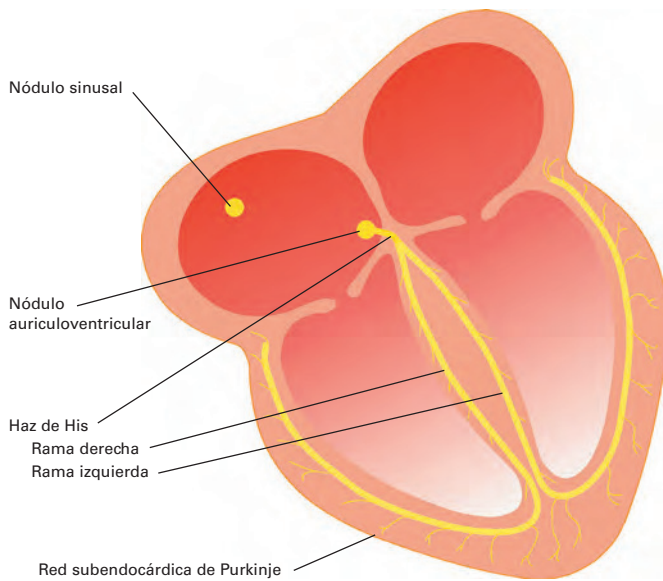


Figura 24-4 Estructuras fundamentales del tejido específico de formación y conducción de impulsos cardíacos.

depósito de energía; en la reacción interviene la enzima creatincinasa.

TEJIDO ESPECÍFICO

Configura un sistema integrado por las estructuras anatómicas representadas en la figura 24-4. Las células que lo forman poseen la capacidad específica de generar por sí mismas impulsos (automatismo) eléctricos, ya que se autoexcitan, y de conducirlos (conductibilidad)

tanto a otras células similares como a las del miocardio contráctil.

Mientras que en las células del miocardio contráctil el potencial de reposo transmembrana (fase 4) es isoeléctrico, las del tejido específico poseen **automatismo** porque se despolarizan de forma espontánea, lo que se manifiesta por un ascenso más o menos rápido del potencial umbral; y una vez alcanzado el potencial umbral, se completa la despolarización (fase 0), seguida de la repolarización (fase 3) (fig. 24-5). Como despolarización espontánea y automatismo son conceptos equivalentes, la frecuencia con la que una célula del tejido específico se despolariza espontáneamente por unidad de tiempo corresponde a su capacidad de automatismo; esto depende de la velocidad de ascenso de la fase 4 del potencial de acción transmembrana y, por otro lado, de la distancia entre el potencial umbral y el potencial inicial de la fase 4 (fig. 24-5). Las células del nódulo sinusal son las que presentan mayor velocidad de ascenso de la fase 4 y mayor cercanía entre dicha fase y el potencial umbral; por ello su automatismo, con una cadencia de descarga de alrededor de 75/min, es el marcapasos normal del corazón, y sólo será suplantado en situaciones patológicas por el menor automatismo de otras zonas específicas subsidiarias, como la unión auriculoventricular (engloba el nódulo auriculoventricular, que carece de automatismo, y el haz de His, que tiene una cadencia normal de descarga entre 40 y 60/min) o la red subendocárdica de Purkinje (cadencia de 25-40/min). Excepcionalmente, las células del tejido miocárdico contráctil presentan despolarización automática, no provocada por un estímulo, lo que se conoce como automatismo anormal.

La **conducción** de los impulsos requiere que las células no se hallen en período refractario absoluto; en el

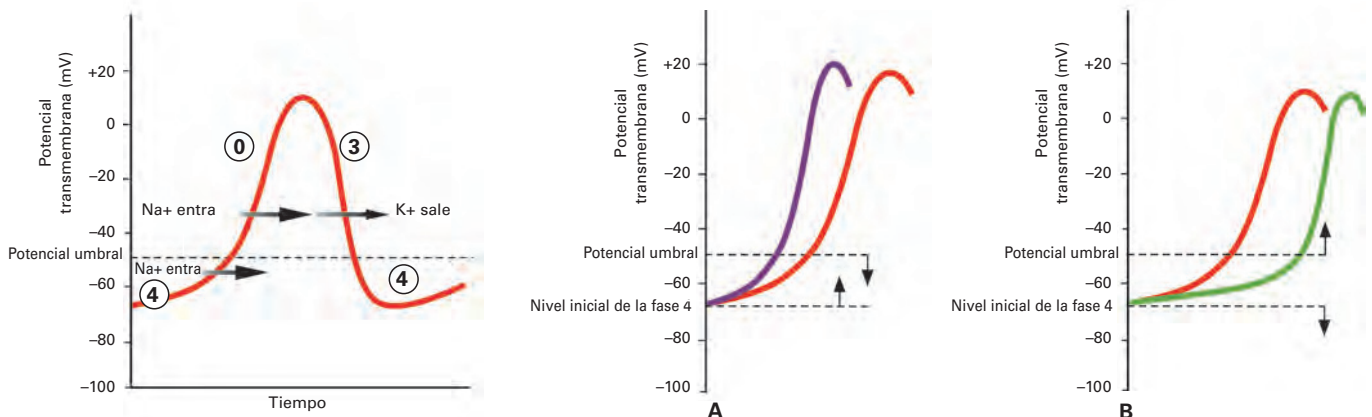


Figura 24-5 Potencial de acción transmembrana en una célula del nódulo sinusal y factores condicionantes del automatismo. A) Aumentan el automatismo una mayor velocidad de ascenso de la fase 4 del potencial de acción transmembrana (en lila) y una mayor proximidad entre el potencial umbral y el potencial transmembrana inicial de la fase 4. B) Disminuyen el automatismo una menor velocidad de ascenso de la fase 4 del potencial de acción transmembrana (en verde) y una mayor separación entre el potencial umbral y el potencial transmembrana inicial de la fase 4.

período refractario relativo, los estímulos potentes pueden provocar una nueva despolarización celular. Una vez propagado, la conducción del impulso depende de la velocidad de ascenso de la fase 0, lenta en las células de los nódulos sinusal y auriculoventricular (células de respuesta lenta), y rápida, con aceleración progresiva, en el haz de His y la red subendocárdica de Purkinje (células de respuesta rápida). El enlentecimiento auriculoventricular permite que los ventrículos dispongan de tiempo suficiente para poder acoger el flujo sanguíneo diastólico antes de ser excitados por la llegada del estímulo auricular. En la conducción también intervienen características ultraestructurales de las fibras miocárdicas; por ejemplo, la velocidad de ascenso de la fase 0 de las fibras del miocardio contráctil es tan alta como la de las células de la red de Purkinje, pero éstas conducen los impulsos con mucha más rapidez que aquéllas.

CAVIDADES Y VÁLVULAS CARDÍACAS

Las **aurículas** actúan fundamentalmente como reservorio de la sangre que llega al corazón; su pared es delgada y la presión en el interior de la cavidad se transmite a las venas que drenan en ella (venas pulmonares o vena cava superior). Al contraerse, los **ventrículos** generan la fuerza de bombeo necesaria para que la sangre circule; el grosor de la pared ventricular izquierda es más del doble del de la derecha y el tabique interventricular es la parte más gruesa de la pared de los ventrículos. La función de las **válvulas cardíacas** es, por una parte, permitir el flujo de sangre de una cavidad cardíaca a otra (válvulas auriculoventriculares) o hacia la circulación pulmonar o sistémica (válvulas semilunares) y, por otra parte, impedir que la sangre que abandona una cavidad refluya a ella. Las **válvulas auriculoventriculares** (tricúspide y mitral) están formadas por valvas (3 en

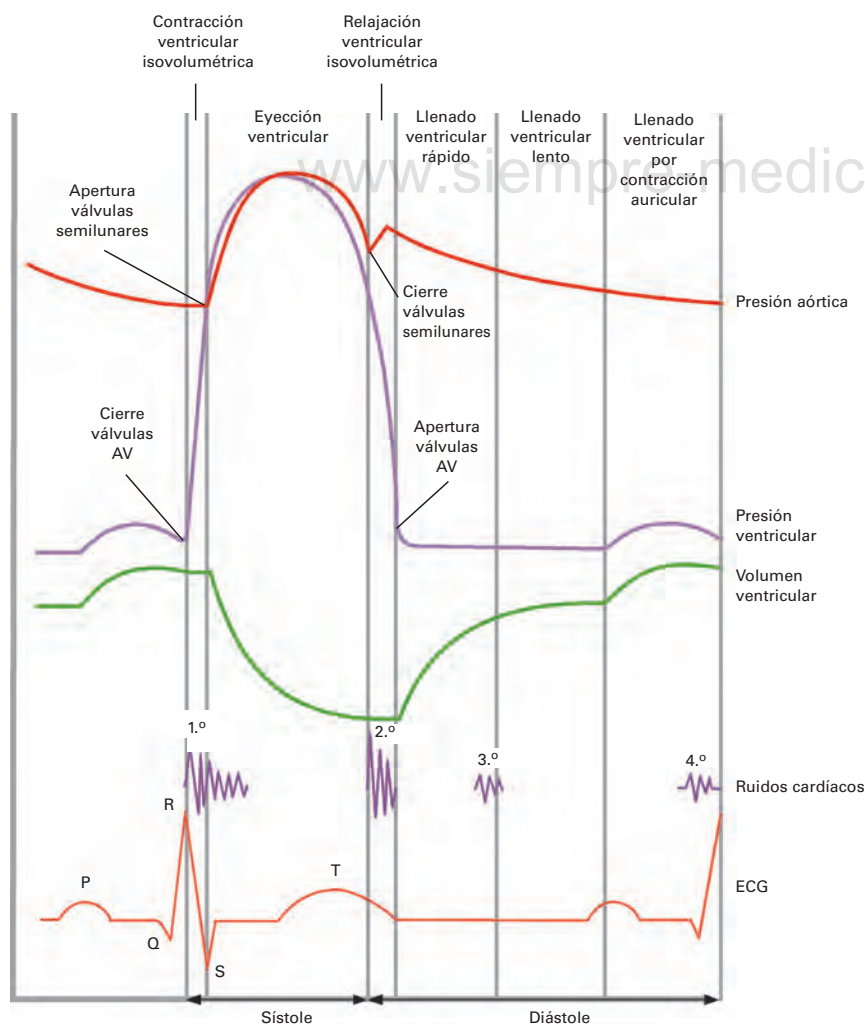


Figura 24-6 Ciclo cardíaco y correspondencia con los ruidos cardíacos y el ECG. En la sístole se diferencia una fase de contracción ventricular isovolumétrica, que se inicia con el cierre de las válvulas auriculoventriculares (AV) y finaliza en el momento en el que se abren las válvulas semilunares (la válvula aórtica se cierra después de la pulmonar), y otra de eyección ventricular, inicialmente intensa y rápida, debido al elevado gradiente de presión ventrículo-arterial generado por la sístole, y luego de menor cuantía por reducción progresiva del gradiente; cuando la presión intraventricular es menor que la arterial, se cierran las válvulas semilunares (la aórtica antes que la pulmonar). La diástole consta de una fase de relajación ventricular isovolumétrica (desde el cierre de las válvulas semilunares hasta la apertura de las válvulas auriculoventriculares) y otra de llenado ventricular, desglosado en tres periodos consecutivos: a) llenado rápido, debido del alto gradiente de presión auriculoventricular; b) llenado lento, o diástasis, y c) llenado por contracción auricular. La distensibilidad de los ventrículos permite que la presión ventricular no se modifique a pesar de aumentar el volumen contenido en el interior de la cavidad (el continente se adapta al contenido).

la tricúspide y 2 en la mitral) insertadas en un anillo fibroso distensible; por cada valva existe un músculo papilar en la pared ventricular, que se continúa con finas cuerdas tendinosas que se fijan en el borde libre de las valvas, impidiendo así su prolapso a la aurícula al producirse el cierre valvular. El cierre de las válvulas auriculoventriculares se produce en dos fases consecutivas: *a)* cierre incompleto debido al llenado ventricular, cuyo volumen de sangre empuja las válvulas hacia arriba, y *b)* cierre completo y definitivo, producido por la contracción ventricular isovolumétrica. Las *válvulas semilunares* (pulmonar y aórtica) están constituidas por 3 valvas que se insertan en los senos de Valsalva. Tanto el cierre como la apertura de las válvulas cardíacas obedecen a gradientes de presión, ya sea entre las dos cavidades cardíacas que separan o entre los ventrículos y la arteria correspondiente.

CICLO CARDÍACO

Se distinguen dos períodos: la sístole, en la que se expulsa la sangre contenida en los ventrículos, y la diástole, durante la cual éstos se llenan de sangre (fig. 24-6).

SISTEMA VASCULAR

La *aorta* y las *grandes arterias* son estructuras elásticas, y por ello al recibir la ola de sangre durante la sístole su pared se distiende y acumula energía potencial; durante la diástole la energía potencial se convierte en energía cinética, que impulsa la corriente sanguínea hacia los vasos periféricos; de esta forma, dichas arterias ayudan al trabajo de bombeo del corazón y además propician un flujo sanguíneo continuo.

La pared de las *arteriolas* es rica en fibras musculares lisas, lo que permite modificar el calibre vascular en respuesta a diversos estímulos (humorales, nerviosos). Los *capilares* sólo disponen de endotelio; entre las células endoteliales existen espacios de tamaño variable, lo que determina la permeabilidad capilar.

Las *venas* recogen la sangre de los capilares y la drenan en la aurícula derecha a través de las venas cavas superior e inferior (retorno venoso); debido a su elasticidad, pueden contener un volumen importante de sangre sin modificar apenas la presión en su interior (en condiciones normales las venas albergan hasta un 75% del volumen de sangre intravascular). También contribuyen a la circulación de la sangre porque, al poseer musculatura lisa, las venas responden a influencias nerviosas y humorales. En las extremidades inferiores existe un sistema venoso superficial y otro profundo, unidos por ramas comunicantes a través de las cuales el flujo se dirige desde el primero al segundo; cada uno de estos sistemas posee un aparato valvular antirreflujo,

que impide el estancamiento de sangre en los miembros inferiores.

Los vasos *linfáticos* se localizan en el intersticio de los tejidos y su función es reabsorber líquido acumulado en el espacio intersticial (linfa) como consecuencia de los intercambios de fluidos con el espacio intravascular. Una vez absorbida en los vasos linfáticos, la linfa drena en la circulación venosa a través del conducto torácico; en el trayecto de los vasos linfáticos se hallan ganglios linfáticos.

FUNCIÓN ENDOTELIAL

El endotelio no es una simple barrera física entre la sangre y la pared de los vasos, sino un «órgano» secretor de sustancias con acciones autocrinas y paracrinas que intervienen: *a)* en el *tono vascular* mediante la síntesis de sustancias con acción vasodilatadora (p. ej., óxido nítrico y algunas prostaglandinas, como la prostaciclina) o vasoconstrictora (p. ej., endotelina-1, angiotensina II); *b)* en la *adherencia al endotelio* de leucocitos y monocitos (p. ej., determinadas moléculas de adhesión propician la adherencia, mientras que el óxido nítrico tiene una acción inhibidora de la misma); *c)* inhibiendo la *hemostasia* primaria y secundaria y modulando la *fibrinólisis* (v. fig. 38-6), y *d)* regulando la *proliferación de las células musculares lisas* (p. ej., los factores de crecimiento y la angiotensina II la promueven, mientras que el óxido nítrico la inhibe). En condiciones normales existe en el endotelio un equilibrio en cuanto a la secreción de factores que ejercen efectos de signo contrario.

FACTORES DETERMINANTES DE LA FUNCIÓN CIRCULATORIA (fig. 24-7)

El factor esencial que condiciona la **perfusión del conjunto de tejidos corporales** es la *presión de perfusión tisular global*, cuyo valor es el de la *presión arterial sistémica*. De acuerdo con una formulación de la *ley general de Ohm*, la presión arterial depende directamente del flujo total de sangre circulante dentro del sistema vascular (equivalente al *gasto cardíaco*) y de la resistencia que éste ofrece globalmente a dicho flujo (*resistencia periférica total*). Es decir:

$$\Delta P = Q \times R$$

donde Q = gasto cardíaco;

R = resistencia periférica total;

ΔP = diferencia entre la presión en la raíz aórtica y la presión en las venas cavas (como en estas últimas el valor de la presión es muy cercano a 0, ΔP equivale a la presión arterial sistémica).

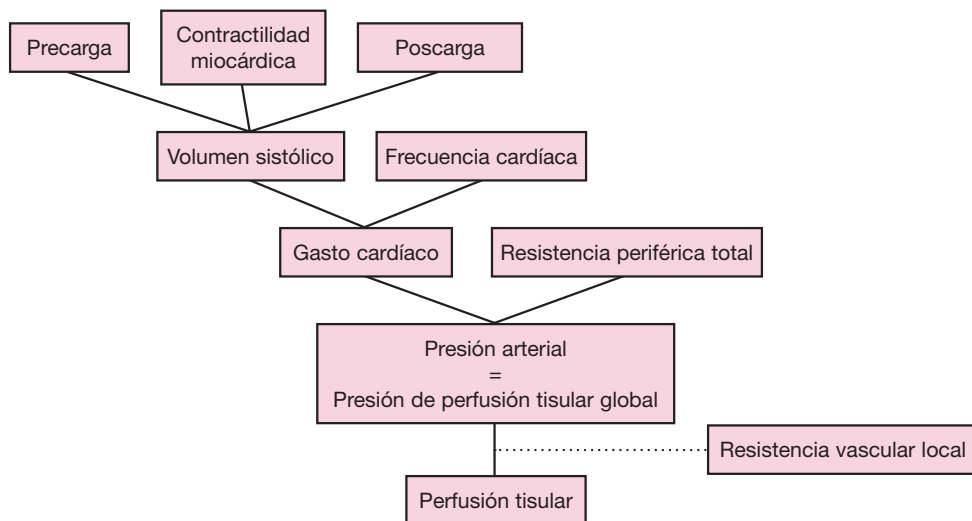


Figura 24-7 Factores determinantes de la perfusión tisular.

La **perfusión de cada uno de los tejidos corporales por separado** depende, además de la presión de perfusión tisular global, de un factor propio: la *resistencia vascular local* al flujo de sangre.

Los factores determinantes de la resistencia vascular total o local se obtienen a partir de la *ley de Poiseuille*, según la cual la resistencia en un sistema vascular es directamente proporcional a la viscosidad de la sangre y la longitud del vaso, e inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio del vaso:

$$\text{Resistencia} = 8\eta l / \pi r^4$$

donde η = viscosidad de la sangre;
 l = longitud del vaso;
 r = radio del vaso.

Como en condiciones normales no varían ni la longitud de los vasos ni la viscosidad sanguínea, se deduce que *el mayor determinante de la resistencia vascular es el radio del vaso*, lo que además repercute de forma exponencial sobre el valor de aquélla.

GASTO CARDÍACO

Los factores que determinan el gasto cardíaco (volumen/minuto) son el volumen sistólico (volumen de eyección) y la frecuencia cardíaca. El determinante inmediato del volumen sistólico es el grado de acortamiento de las fibras miocárdicas durante la sístole, que depende de la precarga ventricular, la poscarga ventricular y la contractilidad del miocardio.

La **precarga ventricular** es la tensión que soporta la pared del ventrículo al final de la diástole debido al es-

tiramiento que sufren las fibras miocárdicas por el volumen de sangre existente en dicha cavidad en ese momento del ciclo cardíaco: volumen telediastólico. Este volumen depende del retorno venoso y, en menor medida, de la contracción auricular. Los *condicionantes del retorno venoso* son: *a)* volumen intravascular (p. ej., su descenso disminuye el retorno); *b)* distribución del volumen intravascular entre los compartimentos intratorácico y extratorácico, de forma que el retorno venoso aumenta al elevarse el volumen de sangre que afluye al tórax (p. ej., al disminuir la presión intratorácica durante la inspiración o al aumentar el tono venoso por venoconstricción) y desciende en el ortostatismo y cuando se incrementa la presión intratorácica (p. ej., maniobra de Valsalva o espiración forzada contra resistencia), y *c)* resistencia periférica total (p. ej., la vasodilatación sistémica promueve el aporte de sangre arterial al territorio venoso).

La *ley o mecanismo de Frank-Starling* establece que el grado y la velocidad de acortamiento de las fibras miocárdicas durante la sístole (que son los condicionantes del volumen sistólico) se hallan, dentro de unos límites, en relación directa con el grado de elongación de las mismas durante la diástole (determinado por el volumen telediastólico y responsable de la precarga); esto se expresa de forma gráfica mediante la *curva de función ventricular o de Frank-Starling* (fig. 24-8). La ley de Frank-Starling tiene una correlación ultraestructural: al aumentar la longitud de las sarcómeras (hasta un límite de 2,2 μ) se establecen más uniones entre la actina y la miosina, lo que favorece el acortamiento sistólico de aquéllas. La relación entre el volumen sistólico y el volumen telediastólico es la denominada *fracción de eyección*, que expresa el porcentaje de la sangre conte-

nida en el ventrículo que se expulsa en cada ciclo cardíaco.

La **poscarga ventricular** es la tensión existente en la pared ventricular durante la sístole, al generar el ventrículo la presión necesaria para abrir las válvulas semilunares y expulsar la sangre. Esta presión es equivalente a la presión existente en la raíz aórtica, en el caso del ventrículo izquierdo, y a la presión en la arteria pulmonar, si se considera el ventrículo derecho. Al provocar una mayor resistencia a la eyección ventricular, el aumento de la poscarga dificulta el acortamiento de la fibra miocárdica y, por tanto, se expulsa un volumen sistólico menor de lo normal; a la inversa, el descenso de la poscarga propicia la expulsión de un volumen sistólico más alto.

La precarga y la poscarga se integran en la *ley de Laplace*. Aplicada al corazón, su enunciado es el siguiente: la tensión que soporta la pared de una cámara cardíaca, ya sea en la sístole o la diástole, es directamente proporcional a la presión intracavitaria y al radio de dicha cavidad, e inversamente proporcional al grosor de su pared:

$$T = P \times R/2e$$

donde T = tensión existente en la pared de la cavidad;

P = presión intracavitaria;

R = radio de la cavidad;

e = espesor de la pared de la cavidad.

El valor de T durante la diástole equivale a la precarga, y su mayor condicionante son los cambios del valor del radio ventricular (R), ya que la presión intraventricular durante la diástole no varía; el valor de T en la sístole equivale a la poscarga, y su mayor condicionante son los cambios del valor de P.

La **contractilidad miocárdica** es la capacidad intrínseca de acortamiento que posee la sarcómera; es decir, la fuerza que es capaz de desarrollar el ventrículo al contraerse, independientemente de cuál sea la precarga o la poscarga. La contractilidad influye sobre la posición y la pendiente de la curva de Frank-Starling (fig. 24-8): al elevarse la contractilidad, la curva se sitúa en el sistema de coordenadas a un nivel más alto y tiene una mayor pendiente; esto significa que, con igual volumen telediastólico, el volumen sistólico es relativamente mayor, y además pequeños incrementos del volumen telediastólico se acompañan de mayores aumentos de volumen sistólico. Los fenómenos contrarios ocurren cuando la contractilidad disminuye. El factor más importante que regula la contractilidad miocárdica es la cantidad de noradrenalina liberada por las terminaciones nerviosas en el corazón y su consiguiente actuación sobre los receptores β -adrenérgicos cardíacos.

RESISTENCIA VASCULAR

De acuerdo con la ley de Poiseuille, antes enunciada, el menor diámetro de las pequeñas arterias y arteriolas determina que estos vasos sean los que ofrecen mayor resistencia al flujo sanguíneo. Su calibre depende del tono del músculo liso vascular, sobre el cual actúan influencias extrínsecas (efecto vasoconstrictor o vasodilatador del sistema nervioso autónomo y vasoconstrictor de catecolaminas, angiotensina II y hormona antidiurética) e intrínsecas (productos secretados por el endotelio [v. antes] o sustancias vasodilatadoras generadas localmente, como la adenosina, el ácido láctico o el potasio). Los factores intrínsecos también intervienen en la autorregulación del flujo sanguíneo (de especial trascendencia en la circulación coronaria, renal y cerebral), en virtud de la cual, y dentro de unos límites, el flujo se

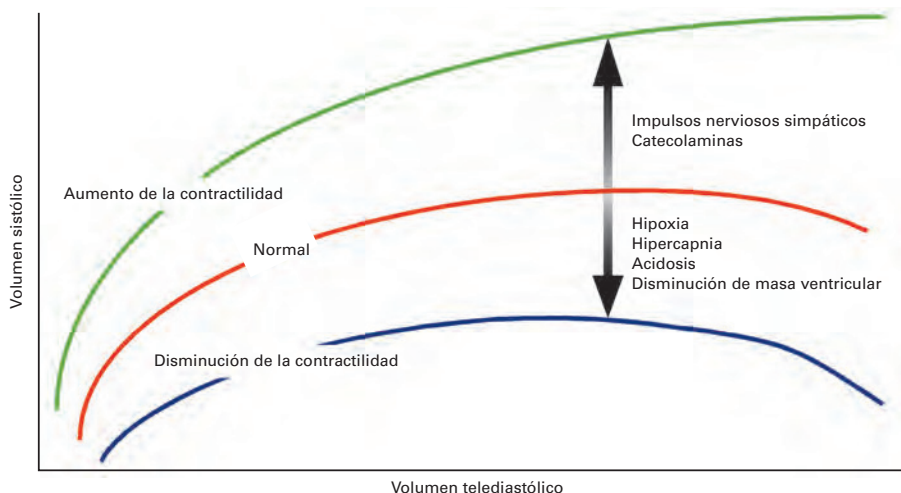


Figura 24-8 Curva de función ventricular o de Frank-Starling, y factores que influyen sobre ella modificando la contractilidad miocárdica.

mantiene constante independientemente de cuál sea la presión de perfusión global. Los agentes vasoconstrictores actúan promoviendo el paso al citosol de la fibra muscular lisa de calcio extracelular y de calcio almacenado en el retículo sarcoplásmico; el calcio se une a la calmodulina y forma con ella un complejo activador de una cinasa que fosforila la miosina; la ATPasa de la miosina promueve la interacción actina-miosina y la consiguiente contracción de la fibra muscular del vaso. Producen vasodilatación las sustancias que impiden la entrada de calcio en la célula muscular lisa o la fosforilación de la miosina.

SÍNTESIS DE EXPLORACIÓN FÍSICA DEL APARATO CIRCULATORIO

INSPECCIÓN

En la inspección del tórax debe considerarse la situación del latido de la punta (v. más adelante) y posibles patrones respiratorios anormales (v. cap. 20). En la inspección del cuello se valora el grado de repleción sanguínea de las venas yugulares, el pulso venoso yugular y, de forma indirecta, la llamada presión venosa central; estas exploraciones clínicas permiten conocer el estado

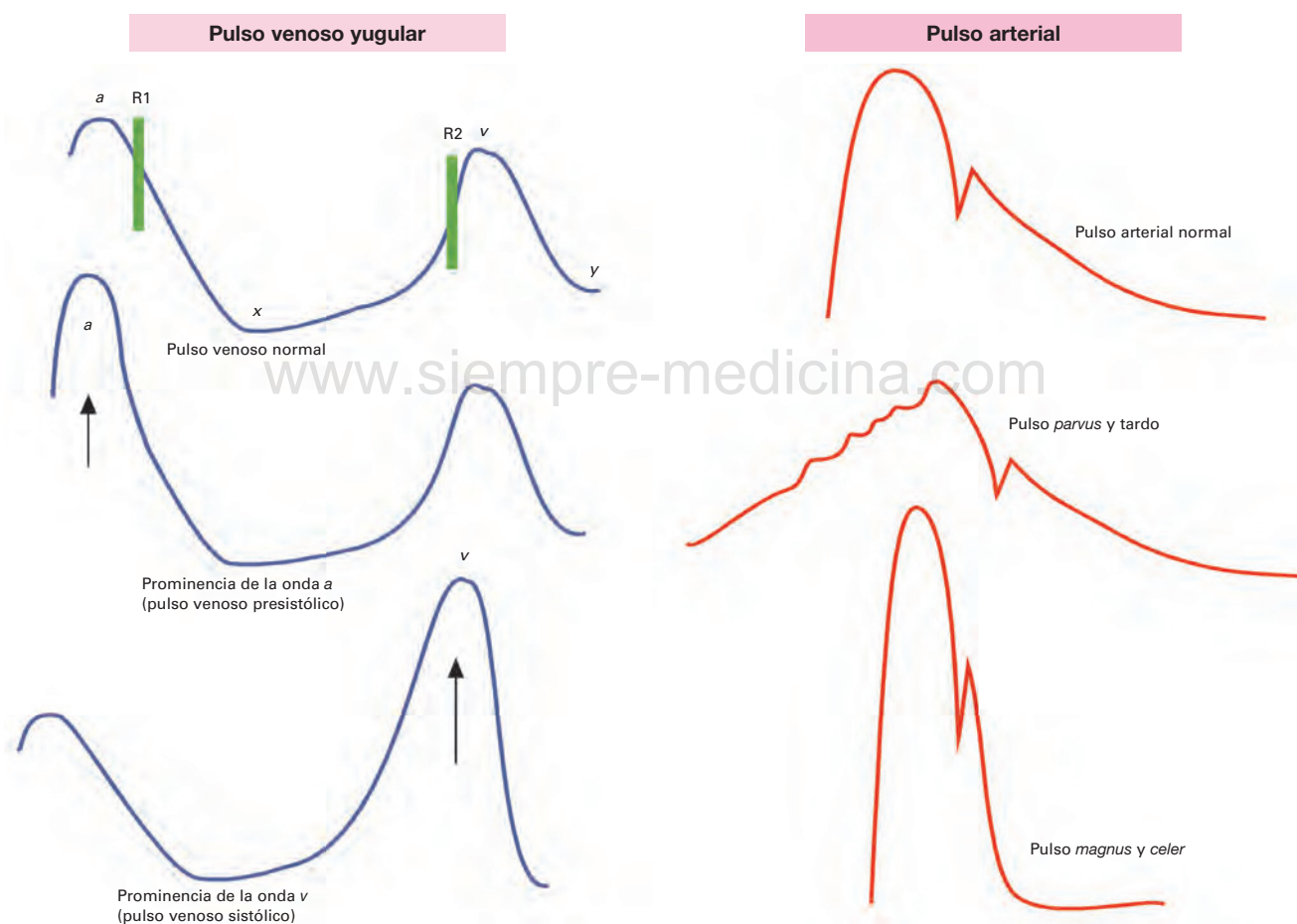


Figura 24-9 Pulso venoso yugular, pulso arterial y alteraciones correspondientes. Las ondas positivas del pulso yugular son la onda *a* (un poco antes del primer ruido cardíaco [R1]), generada por el aumento de presión venosa que produce la contracción auricular derecha, y la onda *v* (inmediatamente después del segundo ruido cardíaco [R2]), que expresa el aumento de la presión venosa al llenarse de sangre la aurícula derecha, antes de que se abra la válvula tricúspide. Una onda *a* prominente (pulso venoso presistólico) indica, por ejemplo, que la aurícula derecha se contrae contra una resistencia aumentada; la prominencia de la onda *v* (*pulso venoso sistólico*) se relaciona con regurgitación de sangre a la aurícula derecha durante la sístole. Son ondas negativas la onda *x*, que corresponde a la caída de presión en la aurícula derecha tras la contracción auricular, y la onda *y*, que traduce la caída de presión en dicha cavidad cardíaca en el momento de abrirse la válvula tricúspide y de penetrar la sangre en el ventrículo derecho. La onda del pulso arterial normal consta de una parte inicial, bastante empinada, que llega a una cúspide, y una parte descendente, más lenta, interrumpida por una deflexión sincrónica con el cierre de la válvula aórtica; la altura de la cúspide con respecto a la línea basal es la amplitud del pulso arterial, y la velocidad de ascenso y descenso de la onda es la celeridad. Si la onda tiene una amplitud pequeña y una celeridad baja, el pulso arterial se califica de *parvus* y *tardus*, y si la amplitud es grande y la celeridad alta, el pulso es *magnus* y *celer*.

funcional de las cavidades derechas del corazón, y para realizarlas el paciente debe estar semiincorporado a 45° del plano horizontal.

El **pulso venoso yugular** consta fundamentalmente de dos ondas «positivas» (ascendentes), visibles a la inspección, entre las cuales se hallan dos ondas «negativas» (descendentes) (fig. 24-9). Para obtener una estimación de la **presión venosa central** por un método indirecto se mide la distancia vertical existente entre el ángulo de Louis del esternón (situado a unos 5 cm de la aurícula derecha) y el punto más alto del cuello en el que la pulsación yugular es aún visible; la distancia normal es menor de 4 cm, lo que corresponde a una presión venosa central de, aproximadamente, 10 cm de H₂O.

PALPACIÓN PRECORDIAL

- **Latido de la punta:** consiste en la percepción del choque de la punta del ventrículo izquierdo con la pared torácica al desplazarse el corazón durante la sístole; se aprecia mejor con el individuo en posición de decúbito lateral izquierdo, porque así el corazón se aproxima más a la pared del tórax. Tiene las siguientes características: *a)* se localiza en la línea medioclavicular o ligeramente por dentro de la misma, a la altura del 4.º o 5.º espacio intercostal izquierdo, en un área de 2-3 cm de diámetro; *b)* su amplitud es escasa (apenas levanta los dedos del explorador), y *c)* su duración es mínima.

La percepción del *choque del ventrículo derecho* con la pared del tórax, en forma de latido paraesternal derecho o epigástrico, es un hecho habitualmente patológico, que aparece cuando dicha cavidad cardíaca se dilata o hipertrofia.

- **Thrill:** es una sensación de vibración, comparable al runruneo de un gato, generada por turbulencias del flujo sanguíneo a su paso por una válvula cardíaca lesionada. Como se verá más adelante, estas turbulencias se traducen más habitualmente por soplos cardíacos.

PALPACIÓN DEL PULSO ARTERIAL

El pulso arterial es una onda de presión producida por la eyección a la aorta del volumen sistólico y transmitida a todo el árbol arterial al avanzar la columna de sangre; habitualmente se palpa en la arteria radial, aunque la exploración del pulso debe llevarse a cabo en todas las arterias superficiales. En el pulso arterial hay que considerar los siguientes aspectos:

- **Simetría:** deben palpase las mismas arterias en ambos lados del cuerpo.
- **Frecuencia:** es el número de pulsaciones por minuto, similar a la frecuencia cardíaca; cuando algunas con-

tracciones ventriculares no provocan la expulsión de un volumen sistólico suficiente para producir una onda pulsátil, el número de pulsaciones es menor que la frecuencia cardíaca, fenómeno denominado *déficit del pulso*.

- **Regularidad:** en condiciones normales, el pulso tiene un ritmo regular (las pulsaciones se suceden con intervalos iguales); variaciones de la normalidad reflejan cambios del ritmo cardíaco.
- **Cambios de la onda pulsátil** (v. fig. 24-9): se analizan la *amplitud del pulso* o altura alcanzada por la onda pulsátil con respecto a la línea basal, que depende fundamentalmente del volumen sistólico (la amplitud corresponde, por tanto, a la magnitud de la presión arterial diferencial), y la *celeridad del pulso*, un concepto referido a la velocidad de ascenso y descenso de la onda pulsátil. Cuando la amplitud es grande, se habla de *pulso magnus o grande*, lo cual puede ser debido a un aumento de volumen sistólico, y si es pequeña, el pulso se califica de *parvus o pequeño*, reflejando la existencia de un volumen sistólico bajo. Se denomina *pulso alternante* aquel en el cual se suceden pulsaciones de amplitud grande y pequeña, en consonancia con los correspondientes cambios de volumen sistólico debidos a la variable fuerza de contracción ventricular izquierda. El pulso denominado *tardo* se caracteriza por una onda pulsátil de ascenso lento, que tarda más en alcanzar la cúspide, lo cual refleja una prolongación del tiempo de eyección a causa de un vaciamiento ventricular difícil; el llamado *pulso celer o saltón* se caracteriza por una mayor pendiente de la rama ascendente de la onda pulsátil.

AUSCULTACIÓN CARDIOVASCULAR

La auscultación es un aspecto primordial de la exploración del corazón. Debe realizarse de forma metódica, recorriendo con el fonendoscopio toda la región precordial, prestando especial atención a cuatro áreas valvulares precordiales (aórtica, pulmonar, mitral y tricuspídea), que se corresponden con las respectivas válvulas cardíacas, y un área aórtica accesoria, denominada también foco de Erb (fig. 24-10).

Las vibraciones ocasionadas por la dinámica cardíaca normal producen dos ruidos o tonos cardíacos. El espacio entre el primer y segundo ruido corresponde a la sístole ventricular, y el comprendido entre el segundo y el primer ruido del ciclo siguiente es el correspondiente a la diástole ventricular, que tiene mayor duración que la sístole. Cuando aumenta la frecuencia cardíaca, se reduce fundamentalmente la duración de la diástole.

- **Primer ruido cardíaco:** corresponde a las vibraciones producidas al cerrarse las válvulas auriculovent-

triculares (mitral y tricúspide), coincidiendo con la contracción isovolumétrica ventricular (v. fig. 24.6). La intensidad del primer ruido depende de la velocidad con la que se produce el cierre de dichas válvulas, así como del estado anatómico de las mismas.

En condiciones normales es muy frecuente oír un desdoblamiento del primer ruido, es decir, la identificación de cada uno de los dos sonidos producidos por el cierre de las dos válvulas auriculoventriculares; es debido a que el cierre de la válvula mitral precede ligeramente al de la tricúspide porque, al despolarizarse el ventrículo izquierdo un poco antes que el derecho, también se anticipa su contracción isovolumétrica.

- **Segundo ruido cardíaco:** corresponde a las vibraciones que produce el cierre de las válvulas semilunares (aórtica y pulmonar) al final de la sístole (v. fig. 24.6). Su intensidad depende de la velocidad con la que se cierran dichas válvulas, lo cual está directamente relacionado con la presión en la aorta y en la arteria pulmonar.

Tiene un significado fisiológico oír un desdoblamiento del segundo ruido, sobre todo durante la inspiración, producido por el cierre anticipado de la válvula aórtica con respecto al cierre de la pulmonar; este fenómeno se explica porque al inspirar aumenta el llenado del ventrículo derecho y, por tanto, también dura más la fase de eyección ventricular, retrasándose el cierre de la válvula pulmonar con respecto al de la aórtica.

Ruidos cardíacos anormales

- **Tercer ruido cardíaco:** es audible algo después del segundo ruido, al principio de la diástole (ruido protodiastólico), y es la consecuencia de vibraciones de la pared ventricular al recibir la sangre durante la fase de llenado ventricular rápido, en el inicio de la diástole (v. fig. 24-6); tales vibraciones se presentan cuando los ventrículos son menos distensibles.
- **Cuarto ruido cardíaco:** se oye al final de la diástole (ruido telediastólico), precediendo al primer ruido y coincidiendo con la fase de llenado ventricular por contracción auricular (v. fig. 24.6). Su génesis también es el choque de la sangre con una pared ventricular más rígida. La presencia de un tercer o cuarto ruidos determina una cadencia particular del ritmo cardíaco que recuerda el galope de un caballo, sobre todo cuando la frecuencia cardíaca es alta; de ahí que se hable de **ritmo de galope**, el cual puede ser evocado a través de las onomatopeyas siguientes: «tátata», si es a base del tercer ruido (galope protodiastólico); «tatáta», cuando el ritmo lo provoca un cuarto ruido (galope telediastólico), y «tatátata»

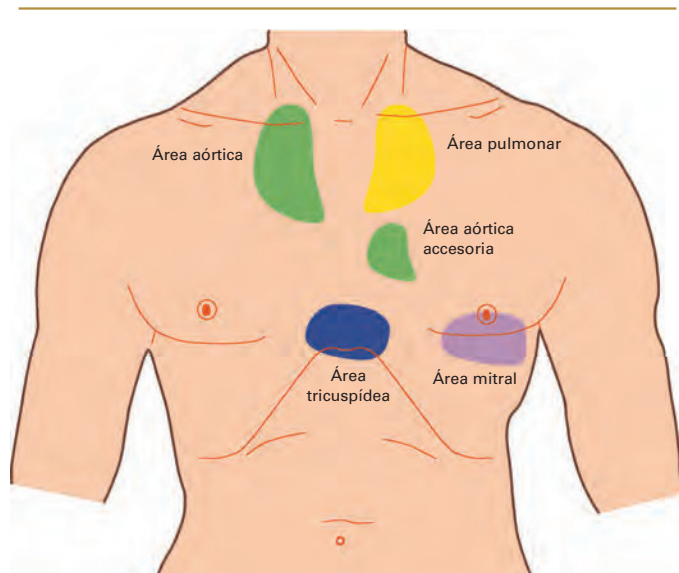


Figura 24-10 Áreas de auscultación cardíaca. El centro aproximado de cada área tiene la siguiente localización: área aórtica, en el 2.º espacio intercostal derecho, línea paraesternal; área pulmonar, en el 2.º espacio intercostal izquierdo, línea paraesternal; área aórtica accesoria, en el 3.º espacio intercostal izquierdo, línea paraesternal; área tricuspidéa, en la apófisis xifoides; área mitral, en el 5.º espacio intercostal, línea medioclavicular.

tá», cuando están presentes ambos ruidos anormales (galope de sumación).

- **Clic de eyección aórtico o pulmonar:** es un ruido agudo y corto que se oye al principio de la sístole, inmediatamente después del primer ruido. Aparece cuando la válvula semilunar no puede abrirse completamente (estenosis) y se ha atribuido a las vibraciones de la propia válvula, producidas al detenerse bruscamente tras su limitado recorrido de apertura.
- **Chasquido de apertura de las válvulas auriculoventriculares:** sus características acústicas son parecidas a las del clic, aunque en este caso el ruido anómalo se ausculta inmediatamente después del segundo ruido; es típico de la estenosis de las válvulas auriculoventriculares, y se debe a las vibraciones producidas por la limitada apertura valvular.
- **Ruido de prótesis valvulares mecánicas:** su apertura y cierre se manifiestan por sendos ruidos agudos y cortos.

Soplos cardíacos y vasculares

Los soplos, denominados así porque su audición generalmente recuerda un soplido, se originan por vibraciones producidas en el corazón o en los vasos cuando su flujo sanguíneo, que normalmente es laminar y silencioso, se convierte en turbulento. Las turbulencias de la

sangre aparecen al estrecharse los orificios valvulares cardíacos o las arterias (estenosis), al aumentar el flujo sanguíneo que pasa a través de dichas estructuras o al disminuir la viscosidad de la sangre (anemia). También genera turbulencias, y por tanto un soplo, el choque que produce la sangre que regurgita a una cavidad cardíaca con la sangre contenida en ésta (p. ej., en una insuficiencia valvular).

Las características principales que deben ser analizadas al oír un soplo cardíaco son las siguientes:

- **Momento de su auscultación en el ciclo cardíaco:** se diferencian *soplos sistólicos* y *diastólicos*, según se perciban durante la sístole o la diástole ventricular, respectivamente; para identificar más fácilmente el espacio que ocupan en el ciclo cardíaco es útil establecer la relación del soplo con los ruidos cardíacos o con el pulso carotídeo, ya que los soplos sistólicos coinciden con el pulso, lo que no ocurre con los diastólicos. Tanto unos como otros pueden oírse durante toda la sístole o la diástole, en cuyo caso se habla de soplos pansistólicos o pandiastólicos (también se usa el prefijo «holo-» para denominarlos); o pueden ser percibidos sólo al principio, en medio o al final de uno de los períodos del ciclo cardíaco, denominándose mediante los prefijos «proto-», «meso-» o «tele-», respectivamente, seguidos del término sistólico o diastólico. Los soplos diastólicos traducen en general la existencia de una cardiopatía, pero los soplos sistólicos también pueden oírse en individuos sanos (en este caso se califica de soplos funcionales), por ejemplo, cuando existe un hiperflujo de sangre a través de las válvulas cardíacas o en la anemia. Son menos frecuentes los soplos continuos, que empiezan en la sístole y continúan sin interrupción en la diástole.
- **Localización e irradiación:** los soplos de las valvulopatías se auscultan sobre todo en sus respectivas áreas valvulares precordiales; los soplos se irradian siguiendo el sentido de la corriente de sangre que los ha provocado (p. ej., los soplos mitrales hacia la axila y los aórticos hacia la región del cuello correspondiente a las arterias carótidas).
- **Intensidad y configuración:** la intensidad del soplo depende de los mismos factores que determinan la aparición de turbulencias. En una escala de menor a mayor intensidad, los soplos se valoran desde el grado I al VI; los más intensos suelen acompañarse de *thrill*. Si el flujo se mantiene constante durante la totalidad de una fase del ciclo cardíaco, la intensidad del soplo tampoco variará (soplo «en meseta»); por el contrario, un aumento o reducción progresivos del flujo turbulento determinan cambios paralelos de la intensidad del soplo durante su auscultación, en cuyo caso suele hablarse de soplos *in crescendo* o *in decrescendo*, respectivamente.

- Otras características de los soplos son su *timbre* (p. ej., soplos pantes originados en la válvula mitral y rudos o aspirativos en las valvulopatías aórticas) y el *tono*, agudo o grave, de los mismos.

Roce o frote pericárdico

Lo produce la fricción de las dos hojas pericárdicas inflamadas, coincidiendo con los movimientos del músculo cardíaco; de ahí que puedan llegar incluso a identificarse tres componentes en el roce pericárdico: uno durante la sístole ventricular, otro durante la diástole ventricular y un tercero al contraerse la aurícula.

Medida de la presión arterial

Aunque pueden emplearse métodos directos de medida, que requieren la introducción de un catéter en una arteria principal, lo habitual es la determinación indirecta de la presión arterial mediante un esfigmomanómetro conectado a un manguito que se coloca alrededor de un brazo. Se procede de la forma siguiente:

- El manguito se insufla mientras el explorador palpa el pulso de la arteria braquial o la radial, y cuando éste deja de percibirse (la presión alcanzada en ese momento sería la presión arterial sistólica obtenida por palpación) se continúa insuflando otros 30 mm/Hg, impidiendo así el paso de sangre.
- A continuación se desinsufla lentamente hasta que, mediante un fonendoscopio ubicado sobre la arteria braquial, se oye el primer sonido arterial, indicativo del comienzo del flujo a través de la arteria braquial todavía comprimida, lo que corresponde a la *presión arterial sistólica*.
- Al seguir desinsuflando el manguito e irse descomprimiendo la arteria, el ruido arterial se hace menos intenso o incluso inaudible; se considera que el punto en el que el ruido arterial desaparece por completo corresponde a la *presión arterial diastólica*.

Cada medida de la presión arterial debe repetirse unos 3 min más tarde y tomar como válido el valor medio de ambas. También se dispone de aparatos semiautomáticos de medida de la presión arterial, que permiten la automedida de la presión por el propio paciente, y de aparatos automáticos portátiles de monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 h.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Comprenden diversos estudios morfológicos y el ECG (éste se estudia en el cap. 27).

ESTUDIOS MORFOLÓGICOS

La **radiografía de tórax** es un método de estudio básico, que nos informa sobre los aspectos siguientes:

- **Tamaño cardíaco global:** en la proyección posteroanterior de la radiografía de tórax, el corazón y los grandes vasos se hallan en la línea media del tórax, sobre la imagen radiológica de la columna vertebral. El tamaño del corazón se valora a través del *índice cardioráquico* o cociente porcentual entre el diámetro horizontal máximo del corazón y la longitud horizontal máxima de la caja torácica; cuando el índice es mayor del 50%, se habla de cardiomegalia radiológica.
- **Tamaño de las cavidades cardíacas y de los grandes vasos intratorácicos:** por ser el corazón y los grandes vasos estructuras radiológicamente hiperdensas, su límite contrasta con la hipodensidad radiológica de los pulmones, delimitándose así la llamada *silueta cardiovascular* (fig. 24-11).

En la radiografía de tórax obtenida en proyección posteroanterior, el borde derecho de la silueta está constituido por dos arcos: el superior, más o menos rectilíneo, corresponde a la vena cava superior, y el inferior, convexo, a la aurícula derecha; el borde izquierdo está constituido por tres arcos: el superior se denomina botón aórtico porque está formado por

el cayado de la aorta, el medio corresponde a la arteria pulmonar izquierda y el inferior al ventrículo izquierdo. En el espacio comprendido entre los arcos medio e inferior izquierdos se halla la orejuela de la aurícula izquierda, cuyo borde sobresale ligeramente, formándose así un nuevo arco, sólo relevante en condiciones patológicas.

En la radiografía de tórax obtenida en proyección lateral el borde anterior de la silueta está formado por el cayado aórtico y el ventrículo derecho, mientras que el borde posterior, en general difícil de identificar, lo integran un arco superior, correspondiente a la aurícula izquierda, y otro inferior, que delimita el ventrículo izquierdo.

La mayor prominencia de cualquiera de los arcos citados traduce una dilatación de la cavidad o vaso correspondientes. La hipertrofia concéntrica del miocardio, aunque aumenta el grosor de la pared de las cavidades cardíacas, no suele modificar su contorno radiológico.

- **Otros signos radiológicos:** por ejemplo, la presencia de *calcificaciones*; pueden localizarse en los bordes de la silueta cardiovascular, como ocurre en ciertas pericarditis; en las regiones correspondientes a las válvulas cardíacas, o exclusivamente en el botón aórtico, hallazgo este último muy frecuente en individuos mayores.

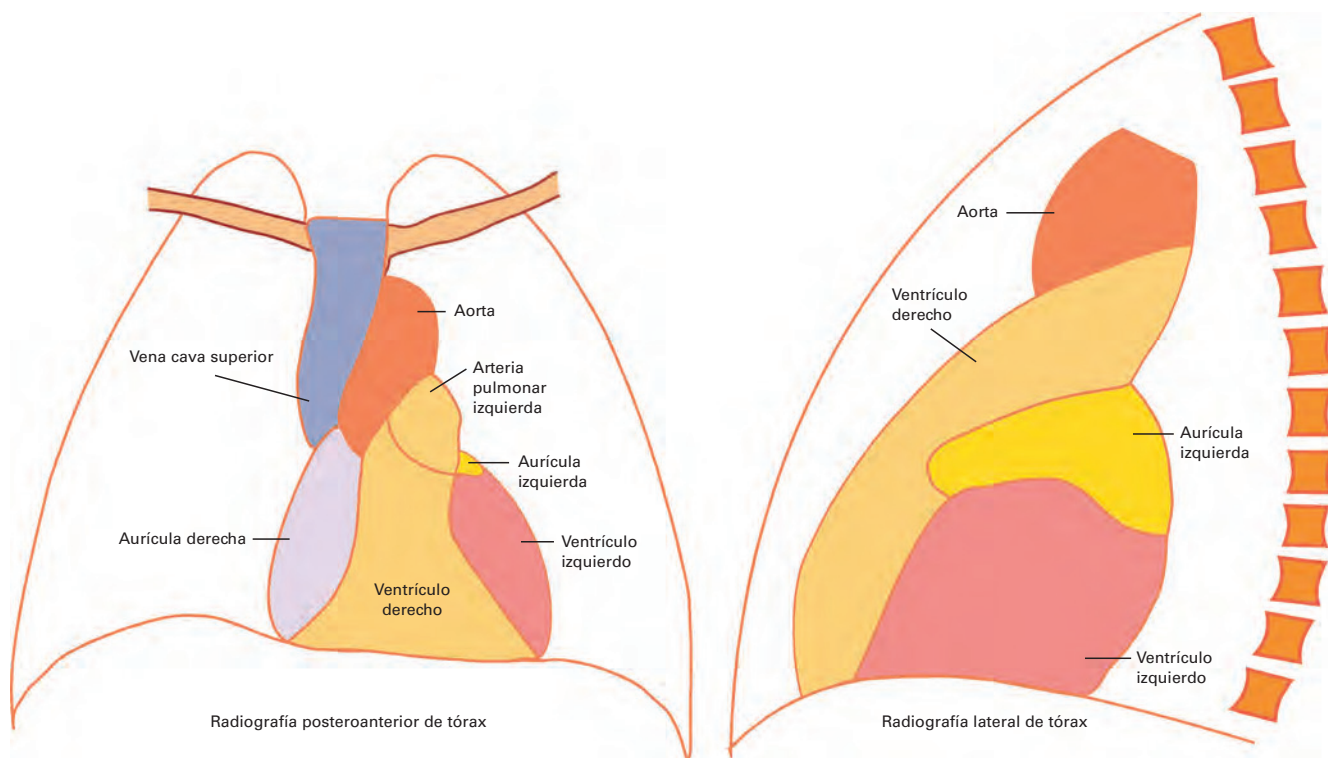


Figura 24-11 Silueta radiológica cardiovascular y estructuras que la forman.

Se dispone de varias técnicas de **ultrasonografía** para el estudio de la patología cardíaca y vascular. La ultrasonografía cardíaca (ecocardiografía) tiene tres modalidades fundamentales: *a) ecocardiografía modo M*, que se obtiene al dirigir el haz de ultrasonidos hacia las estructuras cardíacas y recoger imágenes de los ecos reflejados; *b) ecocardiografía bidimensional*, en la cual se desplaza el haz de ultrasonidos efectuando un barrido similar al que realiza una pantalla de radar, y *c) ecocardiografía Doppler*, basada en el cambio de frecuencia que experimenta el ultrasonido al reflejarse con los hemáticos en movimiento (el efecto Doppler puede codificarse en color: Doppler-color). Las dos primeras aportan información, por ejemplo, sobre las dimensiones de las cavidades cardíacas, grosor de su pared y sus movimientos, estructura y movimientos de las válvulas cardíacas, fracción de eyección, presencia de líquido en la cavidad pericárdica, etc.; mientras que la ecocardiografía Doppler permite valorar la velocidad y el sentido de los flujos de sangre que atraviesan el corazón, sus características (flujo laminar o turbulento) y los gradientes de presión transvalvular. Por otra parte, la *ultrasonografía Doppler* es muy útil para estudiar las alteraciones del flujo sanguíneo en los vasos arteriales y venosos.

La **tomografía computarizada** y la **resonancia magnética** son las técnicas de imagen menos empleadas ha-

bitualmente, pero en determinadas circunstancias son útiles para valorar la morfología de las estructuras cardíacas y de los grandes vasos.

La representación radiológica de las arterias (**arteriografía**) o de las venas (**flebografía**) opacificadas tras la inyección en las mismas de un medio de contraste es la técnica de referencia para valorar su morfología. En determinadas localizaciones (p. ej., la circulación cerebral) se utilizan actualmente otros métodos menos cruentos, como la arteriografía por resonancia magnética (angiorresonancia).

Dependiendo del isótopo y la técnica utilizados, las **exploraciones isotópicas** permiten estudiar la función cardíaca (ventriculografía isotópica), la perfusión del miocardio, la identificación de lesiones miocárdicas isquémicas, la viabilidad del miocardio isquémico, etc.

El **cateterismo cardíaco** consiste en la introducción de un catéter a través de una arteria periférica, haciéndolo avanzar hasta el corazón. Además de aportar información sobre las presiones en el interior de las cavidades cardíacas y los grandes vasos, el cateterismo sirve, por ejemplo, para conocer la fracción de eyección o para estudiar la morfología de las arterias coronarias (*coronariografía*) y el ventrículo izquierdo (*ventriculografía*) inyectando un producto radiopaco a través del catéter.

www.siempre-medicina.com

PUNTOS CLAVE

- La función principal del aparato circulatorio es perfundir los tejidos, para aportarles el oxígeno y los sustratos necesarios para su metabolismo y retirar los metabolitos que se generan en dicha actividad metabólica.
- La perfusión tisular del conjunto de tejidos corporales depende de la presión de perfusión global, cuyo valor es el de la presión arterial sistémica; la perfusión de cada órgano concreto está, además, en relación inversa con la resistencia vascular local al flujo arterial.
- Los dos determinantes de la presión arterial son el gasto cardíaco y la resistencia periférica total.
- Los determinantes del gasto cardíaco (volumen/min) son la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico; éste depende de la precarga y poscarga ventriculares y de la contractilidad del miocardio.
- Precarga ventricular: tensión que soporta la pared del ventrículo al final de la diástole a causa del estiramiento de las fibras miocárdicas por el volumen telediastólico, que depende fundamentalmente del retorno venoso. Poscarga ventricular: tensión existente en la pared ventricular durante la sístole.
- Contractilidad miocárdica: capacidad intrínseca de acortamiento que posee la sarcómera, o fuerza que es capaz de desarrollar el ventrículo al contraerse, independientemente de cuáles sean la precarga y la poscarga. El factor más importante que regula la contractilidad miocárdica es la cantidad de norepinefrina liberada por las terminaciones nerviosas en el corazón.
- Ley o mecanismo de Frank-Starling: el grado y la velocidad de acortamiento de las fibras miocárdicas durante la sístole (determinantes del volumen sistólico) están, dentro de unos límites, en relación directa con el grado de elongación de las mismas durante la diástole (determinado por el volumen telediastólico).

Continúa

PUNTOS CLAVE (cont.)

- Ley de Laplace: la tensión que soporta la pared de una cámara cardíaca durante la sístole o la diástole es directamente proporcional a la presión intracavitaria y al radio de dicha cavidad, e inversamente proporcional al grosor de su pared.
- Ley de Poiseuille: la resistencia que ofrecen los vasos al flujo de sangre es directamente proporcional a la viscosidad de la sangre y a la longitud del vaso, e inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio del vaso (el principal determinante de la resistencia vascular).
- El endotelio vascular secreta factores que actúan sobre la adherencia al mismo de leucocitos y monocitos, intervienen en el tono vascular, inhiben la hemostasia primaria y secundaria, regulan la fibrinólisis y modulan la proliferación de las células musculares lisas en la pared vascular.
- Automatismo: frecuencia con la que una célula del tejido específico se despolariza espontáneamente por unidad de tiempo. Está en relación directa con la velocidad de ascenso de la fase 4 del potencial de acción transmembrana, y en relación inversa con la distancia entre el potencial umbral y el potencial inicial de la fase 4. Las más automáticas son las células del nódulo sinusal; por ello constituyen el marcapasos del corazón.
- La velocidad de conducción de los impulsos cardíacos depende directamente de la velocidad de ascenso de la fase 0 del potencial de acción transmembrana y de características ultraestructurales (las células de la red de Purkinje conducen más rápidamente que las del miocardio contráctil).
- Pulso *magnus* o grande: su amplitud es grande debido a un aumento de volumen sistólico o un descenso de la distensibilidad arterial. Pulso *parvus* o pequeño: su amplitud es pequeña debido a un volumen sistólico bajo. Pulso alternante: sucesión de pulsaciones de amplitud grande y pequeña, en consonancia con cambios del volumen sistólico derivados de una contracción ventricular izquierda variable.
- Celeridad del pulso: velocidad de ascenso y descenso de la onda pulsátil. El pulso se denomina tardo cuando la expulsión ventricular es difícil y se prolonga en el tiempo; el pulso *celer*, o saltón, se caracteriza por una mayor pendiente de la rama ascendente de la onda pulsátil.
- Tercer ruido cardíaco, audible al principio de la diástole (ruido protodiastólico): se produce como consecuencia de las vibraciones de una pared ventricular menos distensible al recibir la sangre durante la fase de llenado ventricular rápido. Cuarto ruido cardíaco: se oye al final de la diástole (ruido telediastólico), precediendo al primer ruido y coincidiendo con la fase de llenado ventricular consecuente a la contracción auricular.
- Los soplos se originan por vibraciones producidas en el corazón o los vasos cuando el flujo sanguíneo, que normalmente es laminar y silencioso, se convierte en turbulento.
- Silueta radiológica cardiovascular en proyección posteroanterior: el borde derecho está constituido por un arco superior (vena cava superior) y otro arco inferior (aurícula derecha); en el borde izquierdo se distinguen un arco superior (botón aórtico), un arco medio (arteria pulmonar izquierda) y un arco inferior (ventrículo izquierdo). La mayor prominencia de cualquiera de los arcos citados traduce una dilatación de la cavidad o vaso correspondientes. La hipertrofia concéntrica del miocardio no suele modificar su contorno radiológico.

INSUFICIENCIA CIRCULATORIA

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Mecanismos de compensación
(insuficiencia cardíaca compensada)
Insuficiencia cardíaca descompensada
o congestiva

SHOCK

Mecanismos de compensación
Manifestaciones

Se entiende por insuficiencia circulatoria la incapacidad del aparato circulatorio para lograr una perfusión de los tejidos adecuada a sus necesidades metabólicas. Para designar este estado de perfusión tisular inadecuada se usa también el término **isquemia**. La isquemia supone, además de una defectuosa oxigenación tisular (**hipoxia isquémica**), una reducción del aporte de los sustratos necesarios para el metabolismo celular y un defecto de

eliminación de productos residuales del mismo. Como se refleja en la figura 25.1, toda isquemia conlleva hipoxia, pero no toda hipoxia es de origen isquémico (v. cap. 7).

Se diferencian dos tipos de insuficiencia circulatoria: global y organoespecífica (fig. 25-2). En la **insuficiencia circulatoria global**, la isquemia afecta a todos los tejidos corporales y su mecanismo esencial es un *descenso de la presión de perfusión tisular global*. Las modalidades de insuficiencia circulatoria global son dos (fig. 25-2):

- **Insuficiencia cardíaca:** consiste en la incapacidad del corazón para aportar la sangre necesaria para perfundir adecuadamente los tejidos; lo habitual es que la insuficiencia cardíaca se instaure de forma paulatina. En la mayoría de los casos desciende el gasto cardíaco (insuficiencia cardíaca con gasto bajo). Pero, en ocasiones, la insuficiencia cardíaca surge porque disminuye la resistencia periférica total, y aunque se eleva al mismo tiempo el gasto cardíaco, su incremento no basta para conseguir una presión de perfusión tisular adecuada (insuficiencia cardíaca con gasto alto).
- **Shock:** es un cuadro de insuficiencia circulatoria global de presentación invariablemente aguda en el

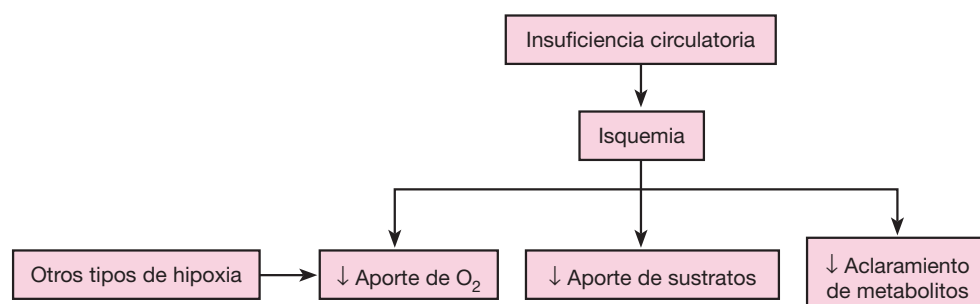


Figura 25-1 Relaciones entre insuficiencia circulatoria, isquemia e hipoxia.

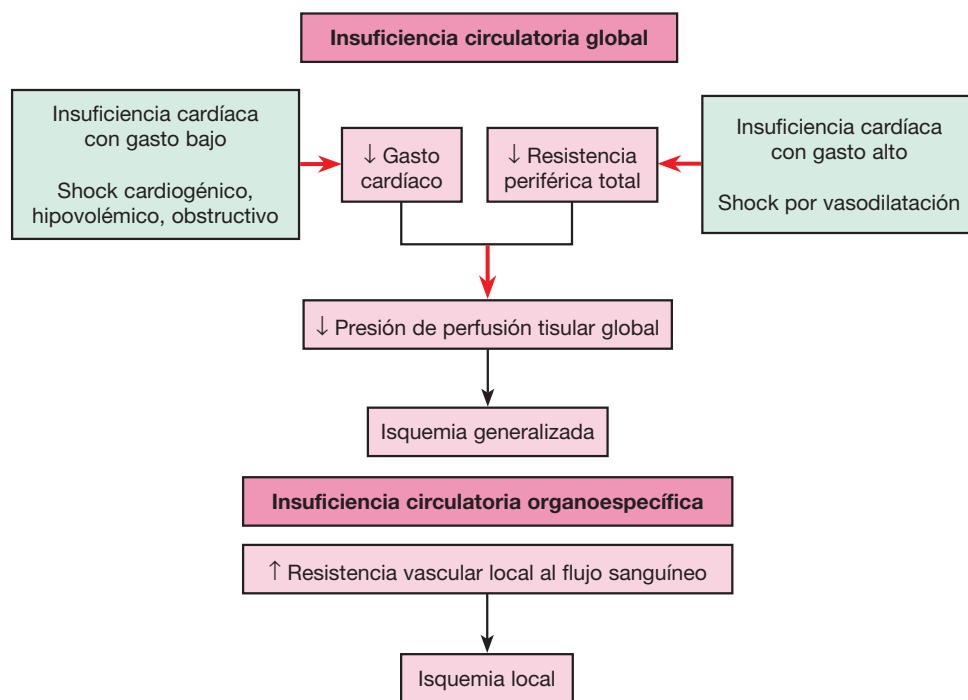


Figura 25-2 Modalidades de insuficiencia circulatoria.

www.siempre-medicina.com

cual la isquemia, además de ser generalizada, es también muy intensa, lo que produce lesión e incluso muerte celular. Al igual que en la insuficiencia cardíaca, los mecanismos del shock pueden ser un descenso del gasto cardíaco o una disminución de la resistencia periférica total.

Como indica su denominación, en la **insuficiencia circulatoria organoespecífica** la isquemia es de un tejido concreto. Con la condición de que la presión de perfusión tisular global se mantenga normal, el mecanismo habitual de una insuficiencia circulatoria organoespecífica es el *aumento de la resistencia vascular local* al flujo sanguíneo por *reducción de la luz arterial* (v. fig. 25-2), de acuerdo con la ley de Poiseuille (v. cap. 24). Ocasionalmente, la insuficiencia circulatoria organoespecífica es producida por un *obstáculo mecánico al drenaje venoso*; en esta circunstancia se acumula sangre por detrás de la obstrucción, aumentando la presión en el territorio venoso y disminuyendo el gradiente de presión entre el territorio arterial y venoso, lo cual, de acuerdo con la ley de Ohm (v. cap. 24), reduce el flujo sanguíneo.

En el presente capítulo se estudian las dos variedades de insuficiencia circulatoria global; en el capítulo 31 se aborda la insuficiencia circulatoria organoespecífica.

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Los mecanismos fundamentales de insuficiencia cardíaca son:

- **Fallo primario de la función contráctil ventricular:** es debido a un *daño miocárdico* (p. ej., isquemia miocárdica, inflamación del miocardio o la denominada miocardiopatía dilatada) o a una *sobrecarga mecánica de los ventrículos* que exige el desarrollo de una mayor fuerza durante la contracción ventricular para mantener el gasto cardíaco en límites aceptables. A su vez, se distinguen una *sobrecarga mecánica de presión* y otra de volumen. La *sobrecarga de presión* significa que el ventrículo debe aumentar la presión intracavitaria sistólica para poder expulsar un volumen normal de sangre; sus causas principales son la hipertensión arterial sistémica y la estenosis aórtica, que sobrecargan el ventrículo izquierdo; y la hipertensión pulmonar, que sobrecarga el ventrículo derecho. La *sobrecarga de volumen* se presenta cuando hay un exceso de sangre en el ventrículo al final de la diástole (aumento del volumen telediastólico); la producen, por ejemplo, la insuficiencia de las válvulas semilunares y la comunicación anormal entre las cavidades del corazón. Se acostumbra a calificar de *insu-*

ficiencia cardíaca sistólica la que está determinada por alguno de los mecanismos referidos en este apartado.

- **Descenso primario del llenado ventricular diastólico:** determina, en virtud del mecanismo de Frank-Starling, una reducción del volumen de eyección sistólica y, por tanto, del gasto cardíaco. El llenado ventricular diastólico se reduce por varias causas: *a) menor distensión de los ventrículos* durante la diástole, ya sea porque existe una patología pericárdica que impide la expansión ventricular diastólica o bien porque está reducida la distensibilidad de la propia pared ventricular (p. ej., isquemia miocárdica, hipertrofia miocárdica secundaria a hipertensión arterial, miocardiopatía hipertrófica o restrictiva), y *b) obstrucción al flujo auriculoventricular* (estenosis de las válvulas auriculoventriculares). Se usa la denominación de *insuficiencia cardíaca diastólica* para referirse a la que obedece a este mecanismo.
- **Disminución de la resistencia periférica total:** esto acontece, por ejemplo, cuando existen fístulas que comunican directamente el territorio arterial y el venoso, en el hipertiroidismo y en el déficit de vitamina B₁, que conlleva, por un mecanismo desconocido, una depresión del tono vascular. En todos los casos, aunque la disminución de la resistencia periférica total contribuye a aumentar el retorno venoso, y por tanto también eleva el gasto cardíaco, llega un momento en el cual el corazón no puede compensar con el incremento del gasto cardíaco la disminución de la resistencia periférica total, descendiendo la presión de perfusión tisular global y produciéndose una isquemia generalizada.

Las arritmias cardíacas actúan por cualquiera de los dos primeros mecanismos, aunque su trascendencia hemodinámica es más relevante cuando el trastorno del ritmo cardíaco se instaura en pacientes que ya presentan un daño miocárdico, una sobrecarga mecánica o una restricción del llenado ventricular.

En la insuficiencia cardíaca intervienen un serie de mecanismos de compensación que consiguen mantener de forma transitoria el gasto cardíaco adecuado y la perfusión tisular suficiente; de ahí que en este estado se use la denominación de **insuficiencia cardíaca compensada**. Sin embargo, estos mecanismos de compensación también ejercen efectos adversos sobre la función cardíaca y, con el tiempo, se tornan ineficaces; entonces se produce no sólo una isquemia tisular global, sino además la acumulación de sangre en el corazón y en las venas que desaguan en él (congestión venosa); por ello en ese momento se habla de **insuficiencia cardíaca descompensada o congestiva**.

MECANISMOS DE COMPENSACIÓN (INSUFICIENCIA CARDÍACA COMPENSADA)

Además de los mecanismos compensadores de la hipoxia en general, descritos en el capítulo 7, en la compensación de la insuficiencia cardíaca intervienen una respuesta neuroendocrina y fenómenos de remodelación ventricular.

Respuesta neuroendocrina

Como queda reflejado en la figura 25-3, el descenso del gasto cardíaco o de la resistencia periférica total determina una reducción de la repleción arterial, lo cual desencadena una respuesta neuroendocrina reguladora sistémica que se estudia de forma detallada en el capítulo 52 (v. fig. 52-3), pero que conviene reconsiderarla brevemente aquí, dada su importancia como mecanismo compensador de la insuficiencia cardíaca:

- **Activación del sistema nervioso simpático:** al producirse un descenso de la repleción arterial, los barorreceptores de alta presión dejan de emitir impulsos inhibidores de la actividad del centro vasomotor a través del reflejo barorreceptor; en consecuencia, se activa el sistema nervioso simpático, y éste, al actuar sobre la médula suprarrenal, produce un aumento de la secreción de catecolaminas.
- **Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:** es consecuencia del estímulo de receptores β -adrenérgicos del aparato yuxtaglomerular por acción del sistema nervioso simpático, así como de la activación de barorreceptores de la arteriola aferente del glomérulo sensibles al descenso de la repleción arterial. La renina estimula la producción de angiotensina II, y ésta la secreción de aldosterona.
- **Secreción no osmótica de hormona antidiurética (ADH o vasopresina):** es debida al cese de impulsos inhibidores de la secreción de ADH que surgen normalmente de barorreceptores carotídeos, y al estímulo del sistema nervioso simpático sobre los núcleos hipotalámicos secretores de ADH.

Esta respuesta neurohormonal tiene los efectos compensadores siguientes:

- *Descenso del filtrado glomerular* (por la acción vasoconstrictora renal del sistema simpático); *incremento de la reabsorción de agua y sodio* en el túbulo proximal (efecto del simpático y de la angiotensina II) y en el distal y los colectores (efecto de la aldosterona); y *aumento de la reabsorción de agua libre* en los colectores (acción de la ADH). Como consecuencia de esos cambios se eleva el

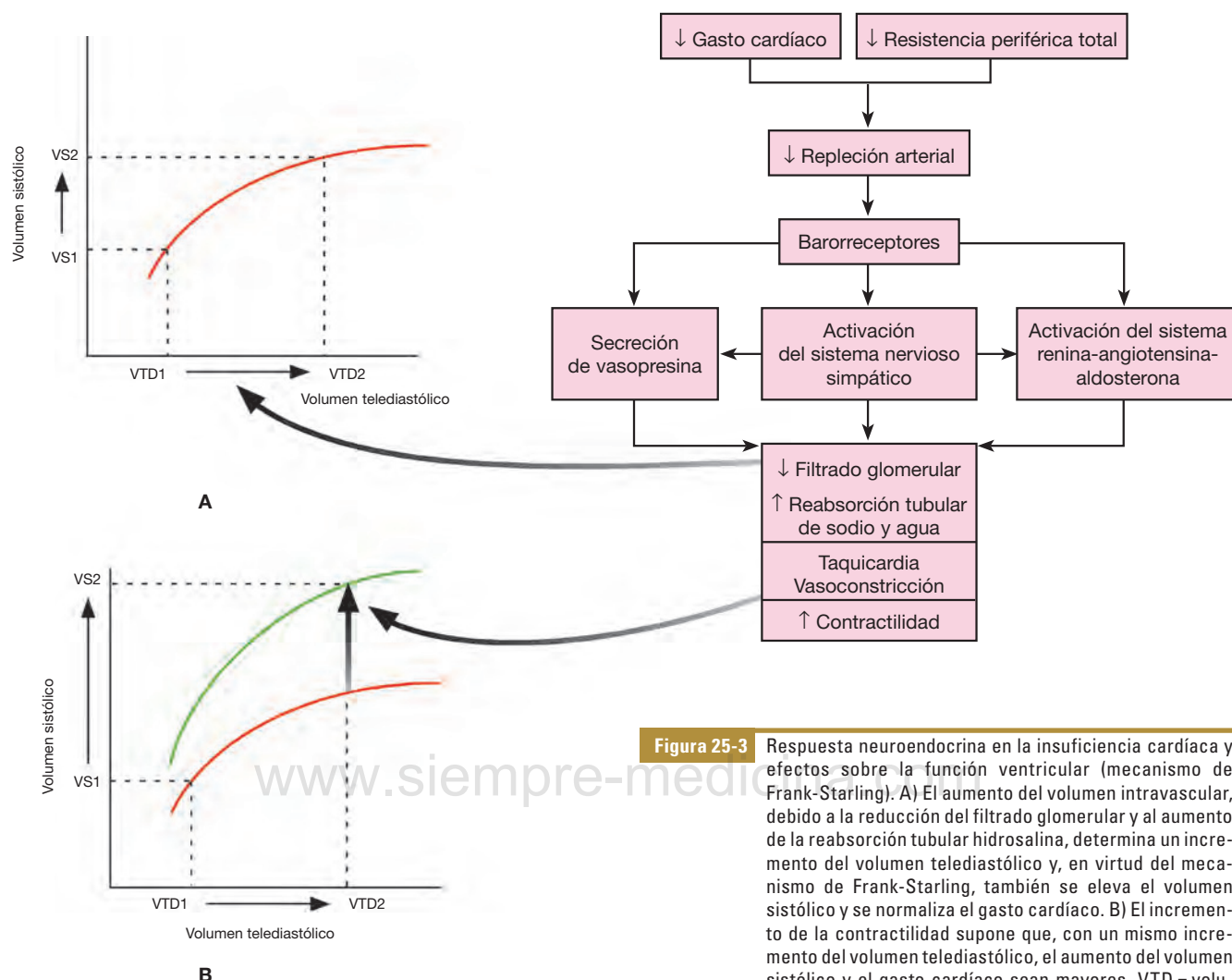


Figura 25-3 Respuesta neuroendocrina en la insuficiencia cardíaca y efectos sobre la función ventricular (mecanismo de Frank-Starling). A) El aumento del volumen intravascular, debido a la reducción del filtrado glomerular y al aumento de la reabsorción tubular hidrosalina, determina un incremento del volumen telediastólico y, en virtud del mecanismo de Frank-Starling, también se eleva el volumen sistólico y se normaliza el gasto cardíaco. B) El incremento de la contractilidad supone que, con un mismo incremento del volumen telediastólico, el aumento del volumen sistólico y el gasto cardíaco sean mayores. VTD = volumen telediastólico; VS = volumen sistólico.

volumen intravascular y, por tanto, también lo hace el volumen telediastólico; en la figura 25-3 A, este hecho se representa por un cambio del volumen telediastólico (VTD) desde VTD1 a VTD2. Al elevarse el volumen telediastólico aumenta la elongación de las fibras del miocardio contráctil, lo cual, de acuerdo con el mecanismo de Frank-Starling, determina la expulsión de un volumen sistólico mayor; por eso en la figura 25-3 A el volumen sistólico (VS) pasa desde VS1 a VS2.

- **Aumento de la contractilidad miocárdica:** es una acción del sistema nervioso simpático que se traduce por un nivel más alto y una pendiente más pronunciada de la curva de función ventricular (fig. 25-3 B). Esto supone una optimización del mecanismo de Frank-Starling, ya que con igual volumen telediastólico el volumen sistólico es mayor y, además, un

mismo incremento del volumen telediastólico determina un mayor aumento del volumen sistólico; si se comparan las figuras 25-3 A y 25-3 B, se observa que la distancia entre los puntos VTD1 y VTD2 es la misma en ambas, mientras que entre los puntos VS1 y VS2 la distancia es mayor en B que en A.

- **Aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia):** es otro efecto del sistema nervioso simpático y contribuye a elevar el gasto cardíaco.
- **Vasoconstricción:** la produce el sistema nervioso simpático, la angiotensina II e incluso la vasopresina, esta última actuando sobre sus receptores V1 de la pared vascular. La arterioloconstricción determina un aumento de la resistencia periférica total y, de esta forma, también se eleva la presión arterial sistémica y la perfusión tisular global. La venoconstricción condiciona un mayor retorno venoso cardíaco y

un incremento del llenado ventricular diastólico, contribuyendo así a incrementar el gasto cardíaco por aplicación del mecanismo de Frank-Starling.

- **Redistribución del flujo sanguíneo:** al poseer escasos receptores α -adrenérgicos, los vasos del corazón y del encéfalo, que son órganos vitales, no se constriñen y mantienen un flujo sanguíneo constante, en detrimento del flujo que llega a otras vísceras, a la piel y a los músculos.

Algunos de los efectos descritos están modulados por determinadas sustancias cuya producción se halla estimulada en la insuficiencia cardíaca. Entre ellas, destacan los **péptidos natriuréticos auricular y cerebral**, que se liberan cuando aumenta la tensión auricular o ventricular, respectivamente; promueven la eliminación urinaria de agua y sodio y pueden atenuar la vasoconstricción sistémica. Ciertos productos liberados del endotelio también modulan los efectos vasoconstrictores (p. ej., algunas prostaglandinas dilatan los vasos renales, mientras que la endotelina intensifica la vasoconstricción).

Remodelación ventricular

Se desarrolla en respuesta a una sobrecarga de presión o volumen (fig. 25-4). Hay que destacar que la **sobrecarga de presión** impone al ventrículo la necesidad de elevar la presión intracavitaria para poder expulsar el volumen sistólico. Esto aumenta el numerador (valor de «P») de la fracción que expresa la ley de Laplace (v. cap. 24), eleván-

dose la tensión en las fibras miocárdicas de la pared ventricular durante la sístole, es decir, la poscarga. Y el incremento de la poscarga determina un mayor consumo de oxígeno por el miocardio, lo que propicia una tendencia al descenso de su contractilidad miocárdica. Del lado positivo, el incremento de la poscarga también promueve la síntesis de nuevas sarcómeras y el consiguiente aumento de miofibrillas, que se replican en paralelo, desarrollándose una **hipertrofia miocárdica concéntrica** (fig. 25-4) que actúa como mecanismo adecuado de compensación de la sobrecarga de presión porque: *a)* es posible generar una mayor fuerza durante la contracción y aumentar así la presión intraventricular requerida, y *b)* al ser mayor el espesor de la pared ventricular, se eleva el valor del denominador de la fracción de Laplace (valor de «e») y, de esta forma, se normaliza la poscarga y, por tanto, el consumo de oxígeno en el miocardio.

En la **sobrecarga de volumen**, el exceso de sangre en el interior del ventrículo distiende su pared porque «el contenido es mayor que el continente». Aumenta así la presión intraventricular diastólica y, por aplicación de la Ley de Laplace (incremento del valor de «P»), también lo hace la tensión de la pared ventricular en la diástole (precarga). La mayor precarga determina, al igual que lo hacía la poscarga, un aumento del consumo de oxígeno y el descenso consiguiente de la contractilidad miocárdica. Pero, asimismo, induce la replicación de las sarcómeras, que en este caso se produce en serie, no en paralelo, lo que da lugar a un alargamiento de las fibras miocárdicas (**hipertrofia miocárdica excéntrica**) y

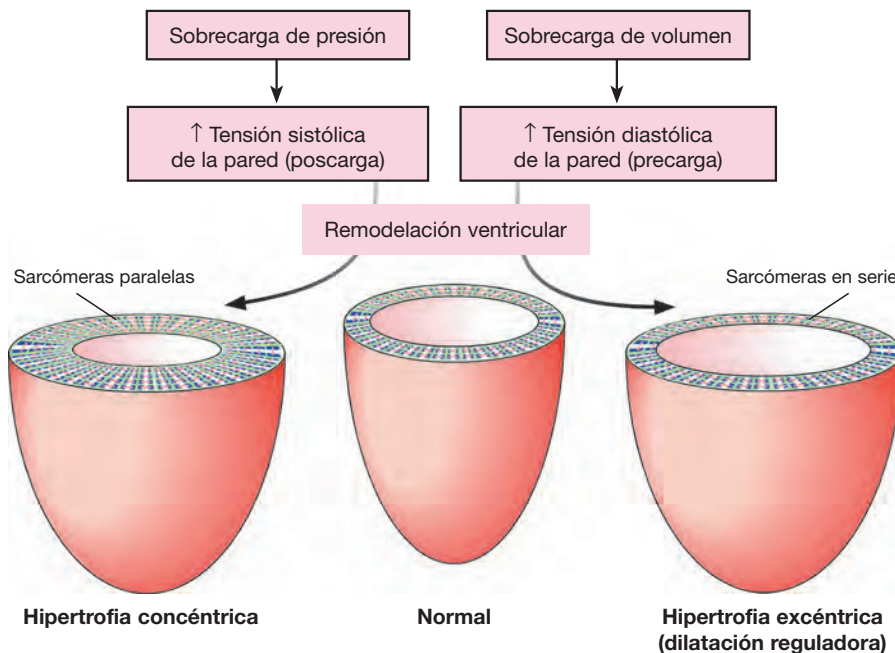


Figura 25-4 Remodelación ventricular. La sobrecarga de presión del ventrículo produce un aumento de la poscarga, que se compensa con la hipertrofia concéntrica de dicha cavidad. La sobrecarga de volumen determina un aumento de la precarga, que se compensa con la hipertrofia ventricular excéntrica (dilatación reguladora).

la correspondiente dilatación ventricular (fig. 25-4). Como el continente se adapta al contenido, la presión intracavitaria durante la diástole tiende a normalizarse; además, la elongación de las fibras miocárdicas permite expulsar un mayor volumen sistólico, de acuerdo con el mecanismo de Frank-Starling, liberando al ventrículo del exceso de sangre que contenía en la diástole. A esta dilatación que no se acompaña de aumento de la presión intracavitaria se la denomina *dilatación reguladora*.

Efectos deletéreos de los mecanismos de compensación

Aunque los mecanismos de compensación descritos desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento del gasto cardíaco, también tienen, en parte, repercusiones negativas sobre la función cardíaca que se sintetizan así:

- **Aumento del consumo de oxígeno por el miocardio**, y el consiguiente descenso de la contractilidad: fundamentalmente es una consecuencia de la respuesta neuroendocrina sistémica en tanto que aumenta la precarga (al incrementar el volumen telediastólico), la poscarga (al producir vasoconstricción arterial sistémica) y la frecuencia cardíaca. Aunque en la dilatación reguladora la disminución de la presión intracavitaria disminuye la precarga, el aumento concomitante del valor de «R» en el numerador de la fracción de Laplace supone un efecto contrario.
- **Descenso de la distensibilidad miocárdica** y, por tanto, de relajación diastólica: está vinculado a la hipertrofia miocárdica, sobre todo la concéntrica.
- **Isoformas de miosina**: en el miocardio hipertrófico se expresan isoformas de miosina, propias del miocardio fetal, cuya capacidad contráctil está reducida.
- **Reducción de la masa ventricular contráctil**: en este hecho intervienen diversos factores: *a)* acción citotóxica directa de las catecolaminas sobre las fibras musculares cardíacas; *b)* apoptosis de dichas células inducida, entre otros factores, por las catecolaminas y la angiotensina; *c)* necrosis por isquemia miocárdica, ya que el aumento de la masa muscular no se acompaña de un incremento proporcionado de vasos sanguíneos, y *d)* sustitución de fibras miocárdicas por fibras colágenas, hecho atribuido a la aldosterona.

INSUFICIENCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA O CONGESTIVA

El mecanismo fundamental es un **deterioro de la contractilidad miocárdica**, debido a lo cual la curva de función ventricular se sitúa en niveles bajos de rendimiento y adopta una forma en meseta, haciendo ineficaz el mecanismo de Frank-Starling (fig. 25-5); de ello se derivan los dos hechos característicos de la insuficiencia cardíaca descompensada:

- **Isquemia generalizada**: el incremento del volumen telediastólico por la retención de agua y sodio provocada por la respuesta neuroendocrina sistémica no sólo no se acompaña de un aumento del volumen de eyección, sino que, por el contrario, éste desciende (a un mismo volumen telediastólico le corresponde un menor volumen sistólico) y se produce la consiguiente isquemia generalizada, con las consecuencias tisulares que se describen en el capítulo 7 (v. fig. 7.3). Hay que destacar el hecho de que las *citocinas proinflamatorias* liberadas en los tejidos isquémicos lesionan el miocardio y, por ello, contribuyen a intensificar el deterioro de la función cardíaca.
- **Dilatación patológica y congestión venosa**: el volumen telediastólico que no puede ser expulsado durante una sístole queda acumulado para el siguiente ciclo cardíaco, produciéndose una desproporción entre continente y contenido; la correspondiente dilatación ventricular con incremento de la presión telediastólica intraventricular se conoce como dilatación patológica (fig. 25-5), que debe ser diferenciada de la dilatación reguladora. El exceso de presión en el interior del ventrículo se transmite retrógradamente a la aurícula, que también sufre una dilatación patológica; y esto, a su vez, dificulta el desagüe en el corazón de la sangre contenida en las venas pulmonares (*congestión pulmonar pasiva*) o en las venas cavas (*congestión venosa sistémica*), aumentando también la presión en el interior de las mismas.

El fallo ventricular puede ser izquierdo, derecho o de ambas cavidades.

Manifestaciones de insuficiencia cardíaca izquierda

En la **anamnesis** destacan los síntomas siguientes:

- **Disnea, ortopnea y disnea paroxística nocturna**: son manifestaciones derivadas de la congestión pulmonar pasiva (v. cap. 23). Constituyen los síntomas cardinales de la insuficiencia cardíaca izquierda.
- **Debilidad muscular generalizada y disminución del rendimiento intelectual**: están vinculadas al escaso rendimiento energético del metabolismo anaerobio, activado al ser insuficiente el aporte de oxígeno.
- **Oliguria** (disminución del volumen de orina emitido en 24 h): en su génesis intervienen: *a)* disminución del filtrado glomerular, producida por isquemia renal y por constricción de los vasos renales, esta última a causa de la activación del sistema nervioso simpático, y *b)* aumento de reabsorción de agua y sodio en la nefrona, por efecto global de la respuesta neuroendocrina compensadora.
- **Nicturia** (aumento de la orina emitida durante la noche): una de las posibles explicaciones es la mejo-

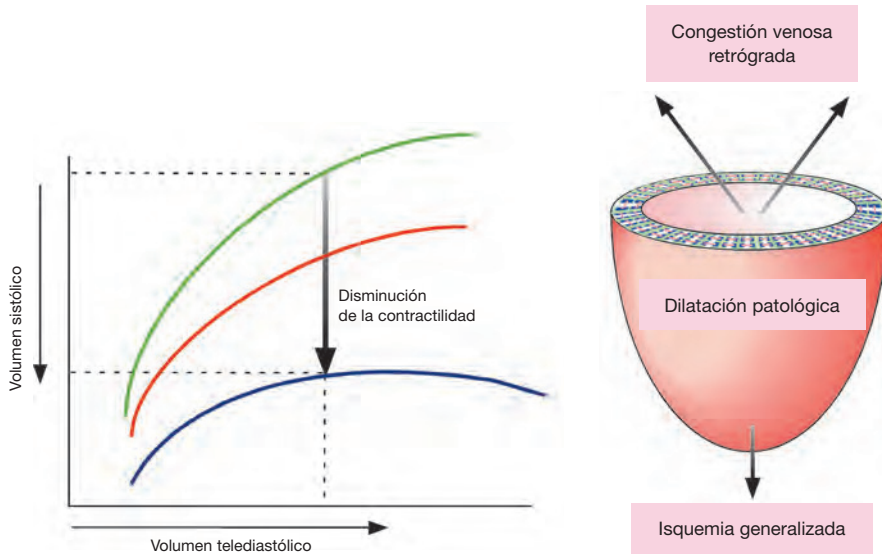


Figura 25-5 Fenómenos que caracterizan la insuficiencia cardíaca descompensada. El descenso de la contractilidad produce una reducción del volumen sistólico, con la consiguiente isquemia generalizada, y un aumento del volumen telediastólico, que dilata el ventrículo y aumenta la presión en su interior (dilatación patológica); el incremento de presión intraventricular se transmite a la aurícula e impide el desagüe en dicha cavidad de la sangre venosa (congestión venosa pulmonar o sistémica).

ría de la perfusión renal debido a la menor actividad simpática durante la noche.

Los signos más relevantes de la **exploración física** son:

- **Piel fría y pálida:** la provocan la isquemia y la vasoconstricción; la piel también puede presentar un tinte azulado propio de la *cianosis* que acompaña a la hipoxia isquémica.
- **Pulso arterial alternante:** está constituido por una sucesión de pulsaciones de amplitud cambiante, como expresión de las variaciones de volumen sistólico a causa de la inconstante fuerza de contracción ventricular izquierda.
- A la palpación del área precordial se constata un *desplazamiento del latido de la punta* hacia abajo y por fuera de la línea medioclavicular, reflejando la dilatación patológica del ventrículo izquierdo.
- En la auscultación del corazón es muy característico oír un *tercer ruido cardíaco*, protodiastólico (v. fig. 24-6), originado por las vibraciones que produce el choque de la corriente sanguínea auriculoventricular diastólica contra la pared del ventrículo cuya distensibilidad está reducida como consecuencia de la hipertrofia. La asociación de taquicardia y tercer ruido origina un *ritmo de galope protodiastólico*. La auscultación cardíaca también puede poner de manifiesto un *soplo sistólico* audible en el área mitral debido a insuficiencia mitral funcional, dado que la dilatación ventricular distiende el anillo fibroso en el cual se insertan las valvas y ello impide el cierre valvular completo.

- En la exploración pulmonar se detectan signos de congestión pulmonar pasiva y de edema pulmonar, tales como *estertores crepitantes*, *sibilancias* (asma cardíaca) y, a veces, datos propios de *derrame pleural*, que puede acompañar al edema pulmonar (v. cap. 23).
- En la insuficiencia cardíaca izquierda grave puede presentarse una respiración de Cheyne-Stokes (v. fig. 20-3).

Los hallazgos más interesantes que aportan las **exploraciones complementarias** son:

- Moderado aumento de los valores plasmáticos de urea y creatinina por la reducción del filtrado glomerular (insuficiencia renal prerrenal, v. cap. 33).
- Presencia de cardiomegalia en la radiografía posteroanterior de tórax, a expensas de la dilatación del ventrículo izquierdo (prominencia del arco inferior izquierdo de la silueta cardiovascular); está asociada con signos de congestión pulmonar pasiva y, eventualmente, de edema pulmonar (v. fig. 23-2).
- Evidencia de hipertrofia y dilatación de las cavidades cardíacas izquierdas, detectables en el ECG (v. figs. 27-11 y 27-12) y, sobre todo, mediante ecocardiografía.
- Descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, estimado por métodos de imagen.

Manifestaciones de insuficiencia cardíaca derecha

Dado que el descenso de volumen sanguíneo expulsado por el ventrículo derecho propicia una reducción paralela del volumen de eyección del ventrículo izquierdo, los

síntomas que se recogen en la **anamnesis** son los mismos de la insuficiencia cardíaca izquierda, con excepción de los derivados de la congestión venosa pulmonar, que obviamente no existe en la insuficiencia cardíaca derecha.

En todo caso, las manifestaciones más llamativas de la insuficiencia cardíaca derecha son las que se detectan en la **exploración física**:

- **Ingurgitación de las venas yugulares y hepatomegalia** (hígado «cardíaco» o de estasis): ambos signos reflejan la congestión venosa sistémica. La ingurgitación yugular consiste en la percepción de las venas yugulares dilatadas con el enfermo semiincorporado a 45° del plano de la cama; en esa postura no se observa ingurgitación yugular en un individuo normal porque la acción de la fuerza de la gravedad propicia el drenaje venoso completo en la aurícula derecha. La ingurgitación se acompaña, como es lógico, de un aumento de la presión venosa central. En cuanto a la hepatomegalia, la palpación revela un borde hepático blando, liso y doloroso debido a la distensión de la cápsula de Glisson.

Un signo relacionado con los anteriores es el llamado **reflujo abdominoyugular**: la compresión manual del abdomen determina que parte de la sangre estancada en el territorio esplácnico se desplace hacia la vena cava inferior y la aurícula derecha, de tal forma que se impide el drenaje de la vena cava superior, aumentando aún más la repleción de las venas yugulares y su ingurgitación. En vez de este signo, es más habitual explorar el **reflujo hepatoyugular**, que consiste en la dilatación de las venas yugulares al comprimir sobre la región hepática. No obstante, es un examen desaconsejable porque, al provocar dolor, el enfermo realiza involuntariamente una maniobra de Valsalva, que aumenta la presión intratorácica y, por tanto, se interfiere el drenaje venoso en la aurícula derecha, aumentando el tamaño de las venas yugulares incluso cuando la función ventricular derecha es normal (reflujo hepatoyugular falsamente positivo).

- **Edema**: es la acumulación de líquido en el espacio intersticial, extravasado desde el espacio intravascular. En la insuficiencia cardíaca el edema se debe, por un lado, al aumento de la presión hidrostática capilar por el incremento del volumen intravascular vinculado a la mayor reabsorción renal de agua y sodio y, por otro lado, a la congestión venosa y al aumento de la presión hidrostática en el territorio venoso sistémico. En ortostatismo el edema se localiza en las regiones en las que la presión hidrostática capilar es más alta, preferentemente en las extremidades inferiores, pero en el paciente encamado predomina en la región sacra. Ocasionalmente el edema tiende a generalizarse (extremidades superiores,

tronco y abdomen, especialmente en el área genital) y se asocia con extravasación del fluido intravascular en las cavidades serosas (derrame pleural, ascitis, derrame pericárdico).

- En la palpación se percibe un **choque del ventrículo derecho** con la pared del tórax, en forma de latido paraesternal derecho o epigástrico producido por la dilatación de dicha cavidad cardíaca.
- En la auscultación cardíaca pueden oírse un **tercer ruido**, un **ritmo de galope** protodiastólico y un **soplo sistólico** de insuficiencia tricuspídea, cuyos mecanismos se superponen a los que originan estos signos en la insuficiencia cardíaca izquierda.
- Ocasionalmente la insuficiencia cardíaca derecha produce hipertensión portal posthepática, con sus manifestaciones correspondientes (v. cap. 18).

Entre las **exploraciones complementarias**, destacan los siguientes datos:

- Elevación de los valores plasmáticos de urea y creatinina: es debida al descenso del filtrado glomerular (insuficiencia renal prerrenal).
- Incremento moderado de la concentración en la sangre de enzimas hepáticas (transaminasas) y bilirrubina, ya que la congestión hepática venosa induce una lesión y muerte hepatocitaria por isquemia hepática.
- **Cardiomegalia radiológica** a expensas de la dilatación de las cavidades derechas: hay que destacar que, al dilatarse, el ventrículo derecho rechaza hacia atrás el ventrículo izquierdo y rota hacia la izquierda, por lo que puede llegar a constituir parte del borde izquierdo de la silueta cardiovascular en la proyección radiológica posteroanterior.
- Hipertrofia y dilatación de las cavidades cardíacas derechas: son detectables en el ECG (v. figs. 27-11 y 27-12) y, fundamentalmente, mediante ecocardiografía.
- Disminución de la fracción de eyección del ventrículo derecho, estimada por métodos de imagen.

Manifestaciones de insuficiencia cardíaca global

Puede ser la forma de presentación de la insuficiencia cardíaca, si se afecta al mismo tiempo la función de ambos ventrículos (p. ej., en la miocarditis). Sin embargo, es más habitual que inicialmente fracase el ventrículo izquierdo, y que al aumentar la presión en la circulación pulmonar se produzca una sobrecarga de presión del ventrículo derecho y la consiguiente insuficiencia cardíaca derecha.

En principio, las manifestaciones de la insuficiencia cardíaca global serían la suma de las correspondientes al fallo de cada uno de los ventrículos; no obstante, como el trastorno de la función ventricular derecha supone un

menor aporte de sangre al ventrículo izquierdo, también disminuye la congestión pulmonar pasiva, y la disnea tiende a ser menos intensa que en la insuficiencia cardíaca izquierda aislada.

Aspectos diferenciales de la insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica

Aunque habitualmente en la insuficiencia cardíaca descompensada coexiste un fallo de la contracción y la relajación ventriculares, la insuficiencia cardíaca sistólica tiende a expresarse, sobre todo, por manifestaciones de isquemia, mientras que en la insuficiencia cardíaca diastólica lo más sobresaliente son los signos de congestión venosa. Además, en esta última la fracción de eyección suele conservarse, dado que la principal alteración es un defecto de la relajación ventricular.

Insuficiencia cardíaca con gasto alto

Lo característico de este tipo de insuficiencia es la elevación del gasto cardíaco, que conlleva un estado de circulación hiperdinámica con aumento del flujo sanguíneo, taquicardia y posible presencia de soplos funcionales. Una vez se produce el fracaso del corazón para atender el exceso de flujo requerido por los tejidos, los síntomas son los habituales de cualquier insuficiencia cardíaca descompensada.

SHOCK

Teniendo en cuenta los factores determinantes de la presión de perfusión tisular global (gasto cardíaco y la resistencia periférica total), es posible diferenciar los siguientes tipos de shock (v. fig. 25-2):

- **Shock cardiogénico:** fracasa la función contráctil del corazón, ocasionando una reducción aguda y crítica del gasto cardíaco. Su causa más habitual es el *infarto de miocardio*, ya que produce una pérdida de tejido cardíaco funcional.
- **Shock hipovolémico:** también desciende el gasto cardíaco, pero como consecuencia de una reducción del volumen telediastólico debido al descenso del volumen intravascular; las causas del shock hipovolémico son las de la *depleción hidrosalina*, que se estudia en el capítulo 52.
- **Shock obstructivo:** existe un impedimento al llenado ventricular en la diástole, y ello produce secundariamente un descenso del volumen telediastólico y, por tanto, del gasto cardíaco. La causa más demostrativa es el denominado *taponamiento cardíaco*, caracterizado por la dificultad para la distensión de ambos ventrículos durante la diástole debido a la compresión que

ejerce sobre los mismos una colección de líquido presente en la cavidad pericárdica (v. cap. 29). Otras posibilidades son el excesivo aumento de la presión intratorácica debido, por ejemplo, a un neumotórax a tensión, que disminuye el retorno venoso y la cantidad de sangre que llega al ventrículo izquierdo; o la presencia de un obstáculo en la arteria pulmonar (*embolismo pulmonar masivo*), ya que ello también determina un menor flujo de sangre al ventrículo izquierdo y la consiguiente reducción del gasto cardíaco.

- **Shock por vasodilatación:** en este caso se produce una vasodilatación periférica generalizada, que disminuye la resistencia periférica total, produciendo un gran aumento del retorno venoso hasta tal punto que el corazón, pese a aumentar el gasto cardíaco, no puede mantener una adecuada presión de perfusión tisular, y al final incluso desciende dicho gasto. El paradigma del shock por vasodilatación es el que se desarrolla en el contexto del *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* (SIRS) (p. ej., shock séptico) (v. cap. 4). Otras modalidades de shock por vasodilatación son el *shock anafiláctico*, provocado por sustancias mediadoras de la anafilaxia (v. cap. 4) y el *shock neurogénico*, cuya causa es una interrupción de los impulsos vasoconstrictores que emanan del centro vasomotor, como ocurre en la sección medular.

Las repercusiones celulares del shock son las propias de una hipoxia isquémica global e intensa, representadas con detalle en la figura 7-3. Interesa destacar ahora (fig. 25-6) que la lesión celular consecuente a la hipoxia global desencadena una respuesta inflamatoria que, por una parte, es causa de lesión y, por otra parte, provoca trastornos de la microcirculación (vasodilatación, aumen-

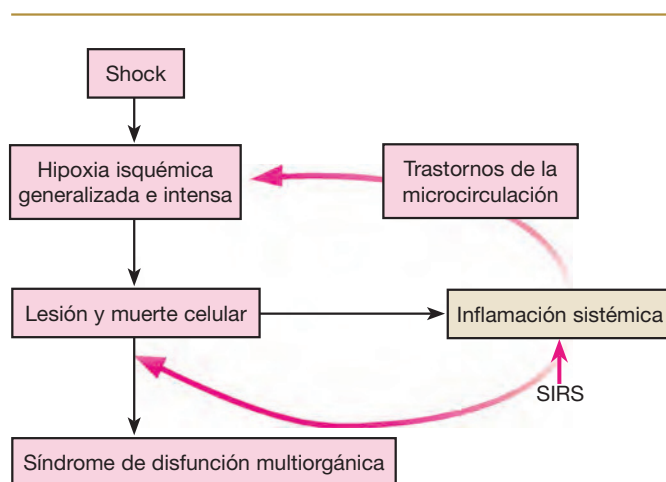


Figura 25-6 Resumen de los mecanismos de la lesión y muerte celular en el shock. SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

to de la permeabilidad capilar y formación de trombos). Se crea así un círculo vicioso, que puede provocar graves lesiones sistémicas (**síndrome de disfunción multiorgánica**). Los fenómenos inflamatorios son especialmente intensos en el shock desarrollado en el contexto de un SIRS, puesto que en este caso existe ya desde el inicio del shock una producción sistémica de citocinas proinflamatorias y de otros mediadores de la inflamación.

MECANISMOS DE COMPENSACIÓN

Tanto el descenso del gasto cardíaco como el de la resistencia periférica total determinan una reducción de la repleción arterial; esto desencadena una **respuesta neuroendocrina** similar a la que se ha descrito en la insuficiencia cardíaca (activación de los sistemas nervioso simpático y renina-angiotensina-aldosterona y secreción no osmótica de vasopresina). El efecto global de esta respuesta se sintetiza en un descenso del filtrado glomerular, aumento de la reabsorción renal de agua y sodio, incremento de la contractilidad miocárdica y de la frecuencia cardíaca, vasoconstricción y redistribución del flujo sanguíneo. No obstante, dada la rapidez de presentación y la intensidad de la isquemia, estos mecanismos teóricos de compensación presentan limitaciones:

- La respuesta vasoconstrictora es menor de lo esperado, ya que se contrarresta con la acción vasodilatadora de metabolitos y otras sustancias acumuladas en los tejidos isquémicos, al no ser retiradas de éstos.
- La secreción masiva de vasopresina que se produce en el shock llega a determinar una depleción de sus depósitos neurohipofisarios y un descenso de sus niveles circulantes, con lo que deja de ejercerse su acción compensadora.

MANIFESTACIONES

Las manifestaciones derivan no sólo de la isquemia generalizada, sino también de la actuación de los mecanismos de compensación antes citados:

- **Estado confusional:** es de aparición precoz porque el sistema nervioso central es el más vulnerable a la hipoxia.
- **Piel fría y pálida:** es debido a la isquemia y la vasoconstricción cutáneas; a veces la piel tiene un tinte azulado propio de la *cianosis* que acompaña a la hipoxia isquémica. En las primeras fases del shock por vasodilatación la superficie cutánea puede estar caliente, porque el aumento del gasto cardíaco mantiene la piel bien perfundida.
- **Oliguria:** traduce el descenso del filtrado glomerular y el aumento de la reabsorción de agua y sodio.
- **Taquicardia y sudación:** es consecuencia de la activación del sistema nervioso simpático.
- **Hipotensión arterial sistólica y disminución de la amplitud del pulso arterial:** se originan por el descenso del volumen sistólico. La respuesta neuroendocrina puede mantener una presión arterial diastólica en valores normales en tanto no sea contrarrestada por las influencias vasodilatadoras de los metabolitos acumulados y de las citocinas proinflamatorias.
- **Disnea:** es secundaria al aumento de la frecuencia y profundidad de los movimientos respiratorios, derivados de la hipoxia tisular y la acidosis metabólica por acumulación de lactato.

Entre los datos aportados por las **exploraciones complementarias**, los más característicos del shock son los propios de la insuficiencia renal prerrenal (p. ej., incremento de los niveles plasmáticos de urea y creatinina) y una acidosis metabólica por exceso de lactato, productos de la vía glucolítica en condiciones de anaerobiosis. También puede constataarse hiperglucemia debida a la acción glucogenolítica de las catecolaminas.

En los casos más graves surgen las manifestaciones del *síndrome de disfunción multiorgánica*, que se estudian en el capítulo 7.



PUNTOS CLAVE

- Insuficiencia circulatoria: incapacidad del aparato circulatorio para lograr una perfusión de los tejidos adecuada a sus necesidades metabólicas. Con el término isquemia se designa la perfusión tisular inadecuada. La insuficiencia circulatoria supone una oxigenación insuficiente de los tejidos (hipoxia isquémica), un menor aporte de sustratos necesarios para el metabolismo celular y un defecto de eliminación de productos residuales del mismo. Puede ser global (insuficiencia cardíaca y shock) u organoespecífica.
- Insuficiencia cardíaca: incapacidad del corazón para bombear la sangre necesaria para perfundir adecuadamente todos los tejidos corporales. En la mayoría de las ocasiones se trata de insuficiencia cardíaca con gasto bajo. La insuficiencia cardíaca de gasto alto surge cuando el corazón no consigue aumentar suficientemente el gasto para compensar la reducción de la resistencia periférica total.
- Los principales mecanismos de insuficiencia cardíaca son: *a)* fallo primario de la función contráctil ventricular (insuficiencia cardíaca sistólica) debido a un daño miocárdico o bien a una sobrecarga de presión o de volumen de los ventrículos, y *b)* descenso primario del llenado ventricular diastólico (insuficiencia cardíaca diastólica), causado por una menor distensión ventricular o una obstrucción al flujo auriculoventricular.
- La insuficiencia cardíaca está compensada cuando diversos mecanismos (respuesta neuroendocrina compensadora y remodelación ventricular) restablecen un gasto cardíaco adecuado.
- La respuesta neuroendocrina compensadora (activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, secreción no osmótica de vasopresina) es consecuencia del descenso de la repleción arterial. Sus efectos beneficiosos son: reabsorción renal de agua y sodio, elevándose el volumen intravascular, el volumen telediastólico y el sistólico; aumento de la contractilidad miocárdica, optimizando el mecanismo de Frank-Starling; taquicardia, aumentando el gasto cardíaco, y vasoconstricción y redistribución del flujo sanguíneo, que se deriva hacia el corazón y el encéfalo.
- En la sobrecarga de presión, la remodelación ventricular consiste en una hipertrofia miocárdica concéntrica, por replicación en paralelo de las sarcómeras; en la sobrecarga de volumen se desarrolla una hipertrofia miocárdica excéntrica (dilatación ventricular reguladora) como consecuencia de la replicación en serie de las sarcómeras.
- Efectos deletéreos de los propios mecanismos compensadores: aumento del consumo de oxígeno por el miocardio, descenso de la distensibilidad miocárdica y reducción de la masa ventricular contráctil por necrosis, apoptosis e infiltración colágena.
- La insuficiencia cardíaca descompensada se caracteriza por manifestaciones de isquemia generalizada, dilatación ventricular patológica y datos clínicos de congestión pulmonar pasiva o de congestión venosa sistémica.
- Shock: insuficiencia circulatoria global de presentación invariablemente aguda que produce una isquemia tisular generalizada e intensa, con el consiguiente riesgo de lesión y muerte celular. Puede deberse a un descenso del gasto cardíaco (shock cardiogénico, obstructivo e hipovolémico) o a una reducción de la resistencia periférica total (shock por vasodilatación, cuyo paradigma es el shock séptico).
- En el shock, la respuesta vasoconstrictora vinculada a los mecanismos compensadores neurohormonales es menor de la esperada, ya que se contrarresta con la acción vasodilatadora de metabolitos y otras sustancias, que no son retiradas de los tejidos isquémicos.
- La expresión clínica más grave del shock es el síndrome de disfunción multiorgánica.
- Insuficiencia circulatoria organoespecífica: determina la isquemia de un tejido concreto y es debida generalmente a un aumento de la resistencia vascular local al flujo por descenso del calibre arterial.

PATOLOGÍA DE LAS VÁLVULAS CARDÍACAS

REPERCUSIONES DE LAS VALVULOPATÍAS

VALVULOPATÍAS AÓRTICAS

Estenosis aórtica
Insuficiencia aórtica

VALVULOPATÍAS MITRALES

Estenosis mitral
Insuficiencia mitral

VALVULOPATÍAS TRICUSPÍDEAS Y PULMONARES

Se distinguen dos tipos de valvulopatías:

- **Estenosis valvular:** la válvula no se abre completamente en el momento del ciclo cardíaco en el que debería hacerlo, y la consecuente disminución del área del orificio valvular supone un obstáculo al flujo sanguíneo a través del mismo.
- **Insuficiencia valvular:** la válvula no se cierra completamente cuando debiera, y ello permite el reflujo, o regurgitación, de la sangre hacia su cavidad de procedencia.

Las **valvulopatías estructurales**, también llamadas **absolutas**, son las que tienen relevancia clínica. Su causa es una alteración orgánica de la propia válvula o, en ocasiones, de las estructuras anatómicas (cuerdas tendinosas y músculos papilares) que unen las válvulas auriculoventriculares con la pared ventricular. A veces una misma causa afecta a más de una válvula cardíaca de formas diversas (p. ej., estenosis de dos válvulas diferen-

tes, insuficiencia de una válvula y estenosis de otra). La lesión valvular puede ser de naturaleza: *a) congénita*, asociada frecuentemente con malformaciones en otras estructuras cardíacas; *b) degenerativa* (p. ej., calcificación de la válvula aórtica en personas de edad avanzada, o degeneración mixomatosa de la válvula mitral), y *c) inflamatoria* (p. ej., endocarditis infecciosa, fiebre reumática). La inflamación destruye el tejido valvular, y las cicatrices retráctiles desarrolladas posteriormente pueden producir tanto la fusión de las valvas que delimitan el orificio valvular, disminuyendo así su área (estenosis valvular), como la deformación de las valvas, impidiendo su cierre (insuficiencia valvular). En cuanto a las cuerdas tendinosas y los músculos papilares, es posible que en el infarto de miocardio se produzca una necrosis de los mismos, lo que determina su rotura y la consiguiente insuficiencia auriculoventricular.

En las **valvulopatías funcionales**, también denominadas **relativas**, la estructura valvular está intacta. Así, en la estenosis relativa lo que ocurre es que el orificio valvular es pequeño en relación con el excesivo flujo de sangre que pasa a través de él. Otro ejemplo es la insuficiencia funcional de las válvulas auriculoventriculares, originada por la dilatación de los ventrículos; en esta circunstancia la válvula permanece abierta porque la dilatación ventricular distiende el anillo fibroso en el cual se insertan las valvas y, además, produce el desplazamiento hacia fuera de los músculos papilares.

REPERCUSIONES DE LAS VALVULOPATÍAS

- **Estenosis valvular** (fig. 26-1): determina un obstáculo mecánico al paso del flujo sanguíneo a través del orificio de la válvula afectada. Esto impone una *sobrecarga de presión* a la cavidad situada por detrás de la válvula estenótica, lo que significa que para expulsar la sangre contenida en aquella hay que desarrollar una presión intracavitaria mayor. De acuerdo con la ley de Laplace (v. cap. 24), el incre-

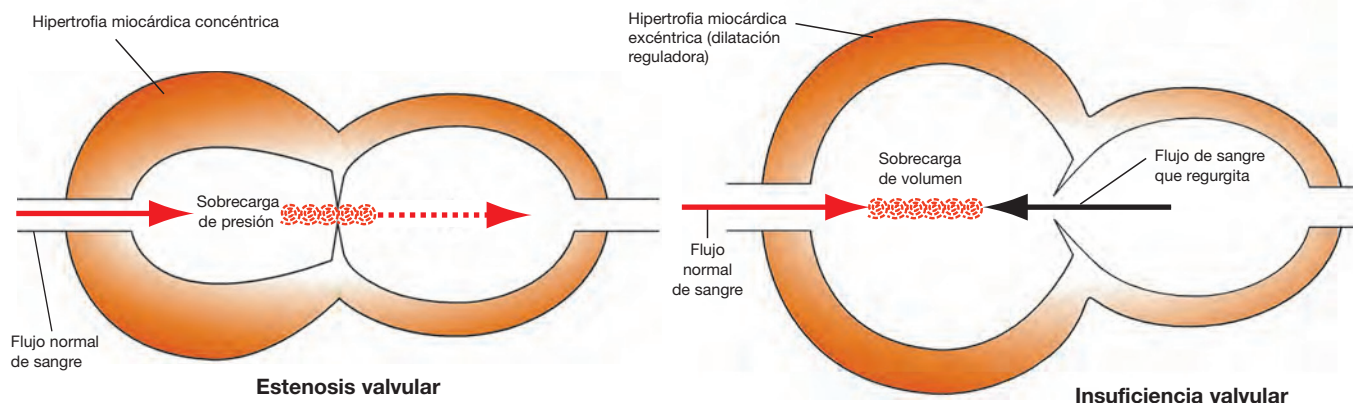


Figura 26-1 Repercusiones de las valvulopatías. La estenosis valvular supone un obstáculo mecánico al paso del flujo normal de sangre y se genera una sobrecarga de presión de la cavidad anterior a la estenosis, cuyo mecanismo de compensación es la hipertrofia miocárdica concéntrica; el flujo turbulento a través de la válvula estenótica se manifiesta por un soplo cardíaco. En la insuficiencia valvular, la cavidad por detrás de la válvula afectada sufre una sobrecarga de volumen (suma de la sangre que recibe por vía normal y de la sangre que regurgita a ella) que se compensa con una hipertrofia miocárdica excéntrica; el choque de la corriente sanguínea normal y la regurgitante produce turbulencias que se traducen en un soplo cardíaco.

mento de la presión intracavitaria condiciona un aumento de la tensión de la pared de la cavidad y, como se expone en el capítulo 25, el propio incremento de la tensión intramiocárdica estimula la remodelación cardíaca, desarrollándose una *hipertrofia miocárdica concéntrica*. La hipertrofia es un mecanismo capaz de compensar la sobrecarga de presión porque: *a)* permite desarrollar una mayor fuerza durante la contracción, ya que hay más sarcómeros disponibles, y *b)* reduce la tensión y, por tanto, el consumo de oxígeno en las miofibrillas, al aumentar el valor del denominador de la fracción de Laplace (grosor de la pared de la cavidad).

- **Insuficiencia valvular:** el cierre valvular incompleto tiene las repercusiones siguientes (fig. 26-1): *a)* la cavidad situada por detrás de la válvula insuficiente recibe de nuevo la sangre que había salido de ella (regurgitación) y, al mismo tiempo, acoge la sangre que le llega por la vía normal, lo que le origina una *sobrecarga de volumen* (p. ej., en la insuficiencia aórtica, el ventrículo izquierdo recibe simultáneamente sangre procedente de la aorta y de la aurícula izquierda), y *b)* en el ciclo cardíaco siguiente la cavidad sobrecargada deberá enviar un volumen sanguíneo excesivo (el normal más el que ha refluído) a la cavidad o a los vasos situados por delante de la válvula insuficiente, produciéndose también en ellos una sobrecarga de volumen. El exceso de volumen en la cavidad sobrecargada determina una dilatación pasiva de la misma con incremento de la presión intracavitaria; y, al aumentar el numerador de la fracción de Laplace, también lo hace la tensión de la pared. Como se indica con detalle en el capítulo 25, un mecanismo adecuado para compensar la sobrecarga de volumen

es la *hipertrofia miocárdica excéntrica*, y la consiguiente dilatación reguladora, ya que: *a)* permite que la cavidad se acomode al excesivo volumen de sangre que contiene sin aumentar la presión intracavitaria, y *b)* facilita la expulsión del volumen excesivo, por aplicación del mecanismo de Frank-Starling.

En todos los casos, la remodelación cardíaca pierde eficacia compensatoria con el tiempo, al producirse alteraciones estructurales en el miocardio hipertrofico (p. ej., muerte de miocitos o infiltración del miocardio por fibras colágenas), que provocan un deterioro de la contractilidad y distensibilidad miocárdicas, y la consiguiente *insuficiencia cardíaca* (v. cap. 25).

Además de la remodelación cardíaca, tanto la estenosis como la insuficiencia valvular propician la aparición de un flujo turbulento de la sangre que atraviesa los orificios afectados, lo que se traduce por *soplos cardíacos*, que constituyen un signo clínico primordial para detectar la presencia de la valvulopatía.

VALVULOPATÍAS AÓRTICAS

ESTENOSIS AÓRTICA

Consiste en la apertura incompleta de la válvula aórtica; la consiguiente disminución del área del orificio valvular aórtico obstaculiza el flujo sanguíneo a través del mismo durante la sístole ventricular. La consecuencia inmediata es una **sobrecarga sistólica de presión del ventrículo izquierdo**, lo que significa que para poder salvar el obstáculo y expulsar la sangre contenida en el interior del ventrículo debe incrementarse la presión

intraventricular durante la sístole, lo que produce un aumento de la poscarga y del gradiente de presión sistólico entre dicha cavidad cardíaca y la aorta. El mecanismo de compensación de esta sobrecarga de presión es la *hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo*, aunque a pesar de ello se prolonga el tiempo de eyección ventricular (se suele decir que en la estenosis aórtica la sangre sale del corazón «babeando»).

Manifestaciones

Dada la eficacia compensadora de la hipertrofia concéntrica ventricular, es habitual que esta valvulopatía sea asintomática durante un largo período de tiempo. A partir de ese momento, los síntomas cardinales que se recogen en la **anamnesis** son:

- **Disnea:** es consecuencia, fundamentalmente, de una congestión pulmonar pasiva.
- **Síncope de esfuerzo:** es la pérdida brusca y transitoria de la conciencia que se presenta al realizar un ejercicio físico debido a una perfusión encefálica insuficiente. El síncope puede explicarse por la incapacidad del ventrículo izquierdo sobrecargado para conseguir un gasto cardíaco que, al mismo tiempo, mantenga una perfusión encefálica normal y satisfaga la mayor demanda de sangre en los músculos esqueléticos que se contraen. También se ha postulado la existencia de un descenso del gasto cardíaco a consecuencia de una arritmia cardíaca, o bien una caída brusca de la resistencia periférica total por vasodilatación, ya que la alta presión intracavitaria puede activar barorreceptores ventriculares, desencadenando el reflejo barorreceptor.

- **Angina de pecho** (v. cap. 28): en su génesis pueden intervenir factores vinculados a la propia estenosis aórtica, tales como el descenso de la perfusión miocárdica o el mayor consumo de oxígeno por el miocardio, ambos debidos a la elevada tensión de la pared del ventrículo izquierdo durante la sístole (poscarga). No obstante, es frecuente que la estenosis aórtica se asocie con una lesión genuina de las arterias coronarias que ocluye dichos vasos y es causa de angina de pecho.

Los hallazgos característicos de la **exploración física** son los siguientes:

- En la palpación de la región precordial el latido de la punta se localiza en su ubicación normal, ya que la hipertrofia concéntrica apenas modifica el tamaño del corazón; se trata de un *latido amplio*, por la contracción intensa del ventrículo izquierdo, y que dura más de lo normal (*latido sostenido*) a causa del alargamiento del tiempo de eyección. Al palpar el área aórtica es posible percibir durante la sístole un *thrill* generado por las turbulencias de la sangre al pasar por el estrecho orificio aórtico.
- La palpación arterial pone en evidencia un *pulso tardo* como consecuencia de la prolongación del tiempo de eyección; y si el volumen sistólico es infranormal, el pulso también será *parvus*, es decir, de amplitud reducida (v. fig. 24-9).
- En la auscultación cardíaca (fig. 26-2) puede oírse un *clic de eyección*, inmediatamente después del primer ruido cardíaco, debido a las vibraciones de las valvas aórticas durante su apertura. Cuando la válvula aórtica está calcificada se vuelve rígida, no vibra, y en esas condiciones no se percibe el clic.

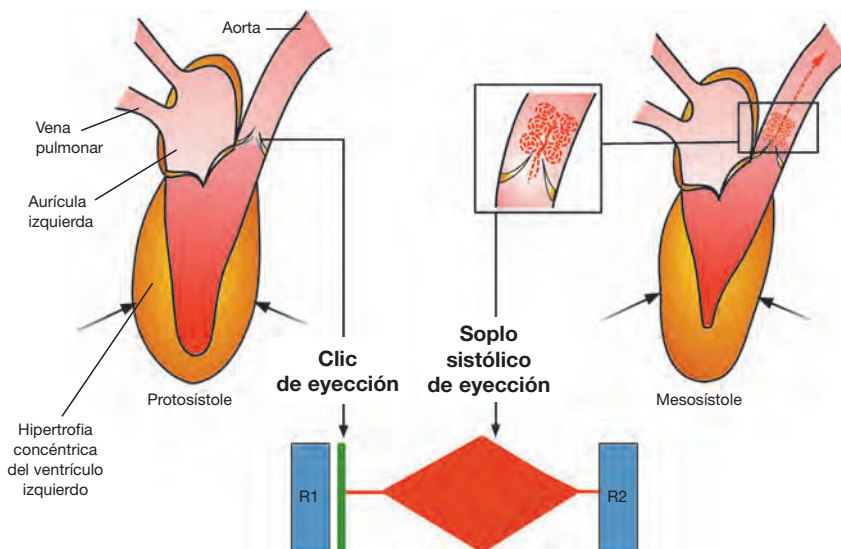


Figura 26-2 Estenosis aórtica: secuencia esquemática de los fenómenos que determinan la auscultación cardíaca. R1: primer ruido cardíaco; R2: segundo ruido cardíaco.

Tras el clic se ausculta un *soplo mesosistólico* ocasionado por el flujo sanguíneo turbulento a su paso por la válvula estenótica. El soplo es rudo e intenso, se percibe en el área aórtica y se irradia hacia las carótidas, siguiendo el sentido normal de la corriente sanguínea. Es conocido como *soplo de eyección* porque se produce durante la eyección ventricular. Asimismo, por su configuración, también se denomina *soplo romboidal*, hecho que se explica así: inicialmente su intensidad aumenta de forma progresiva (soplo *in crescendo*), ya que, debido al elevado gradiente de presión entre el ventrículo izquierdo y la aorta, el flujo sanguíneo es alto; sin embargo, a medida que la aorta se llena de sangre, se eleva la presión aórtica, y al reducirse progresivamente el gradiente transvalvular y el flujo, también lo hace la intensidad del soplo (soplo *in decrescendo*).

Entre las **exploraciones complementarias**, la radiografía de tórax permite comprobar la ausencia de cardiomegalia porque que la hipertrofia ventricular concéntrica apenas modifica el tamaño del corazón. En el ECG puede detectarse un patrón de crecimiento ventricular izquierdo, reflejo de la hipertrofia de esta cavidad (v. fig. 27-12). La ecocardiografía es la técnica de elección para identificar la valvulopatía y cuantificar el grado de hipertrofia.

INSUFICIENCIA AÓRTICA

Se caracteriza por el cierre incompleto de las valvas semilunares aórticas durante la diástole, por lo que permanece abierto el orificio valvular en esa fase del ciclo cardíaco. Como consecuencia de ello, una parte de la sangre expulsada a la aorta regurgita desde ésta al ventrículo izquierdo durante la diástole del ciclo cardíaco siguiente, al tiempo que dicha cavidad recibe el volumen normal de sangre procedente de la aurícula izquierda; de ahí la **sobrecarga diastólica de volumen del ventrículo izquierdo** y el consiguiente aumento de la precarga. A su vez, en la sístole siguiente el ventrículo expulsa un volumen sistólico mayor, lo que también supone una sobrecarga de volumen en las arterias de la circulación sistémica. La forma de compensar la sobrecarga de volumen es la *hipertrofia excéntrica del ventrículo izquierdo* y la correspondiente dilatación ventricular reguladora.

Manifestaciones

Al realizar la **anamnesis**, el paciente puede referir:

- Palpitaciones: son atribuibles al latido vigoroso del ventrículo izquierdo, porque expulsa un volumen sistólico elevado.

- Angina de pecho: se debe a que la regurgitación aortoventricular durante la diástole disminuye el flujo de los vasos coronarios y la perfusión miocárdica; también interviene el aumento de consumo de oxígeno vinculado a la elevación de la precarga ventricular.

En la **exploración física**, los hallazgos que se refieren a continuación reflejan la mayor expansión sistólica de las paredes de las arterias al recibir un elevado volumen de sangre, el rápido colapso arterial diastólico por la regurgitación de una parte de la sangre hacia el ventrículo izquierdo y la sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo:

- En la inspección es posible apreciar un *pulso arterial visible* en determinados vasos. Por ejemplo, son muy llamativas las pulsaciones de la carótida, lo que se califica como «danza» carotídea (signo de Corrigan), o de la úvula (signo de Müller); a veces también se observa un balanceo de la cabeza, sincrónico con el pulso carotídeo y la sístole (signo de Musset). Asimismo, al presionar sobre el borde distal de las uñas se aprecia el llamado *pulso capilar* (signo de Quincke), caracterizado por la alternancia de rubor y palidez del lecho ungueal coincidiendo con la sístole y la diástole, respectivamente.
- La palpación arterial pone en evidencia un pulso *magnus* y *celer* (v. fig. 24-9).
- Al palpar sobre el área precordial, se detecta un *latido de la punta amplio* y, además, *desplazado* hacia abajo y la izquierda, por fuera de la línea medioclavicular, como reflejo de la dilatación del ventrículo izquierdo.
- Se eleva la presión arterial sistólica y desciende la diastólica, por lo que *aumenta la presión arterial diferencial*.

En cuanto a la auscultación cardíaca (fig. 26-3), el dato fundamental de la insuficiencia aórtica es un *soplo diastólico de regurgitación* audible en el área aórtica y, sobre todo, en el área aórtica accesoria de Erb (v. fig. 24-10); se escucha mejor estando el paciente sentado, inclinado hacia delante y en apnea postespiratoria. Es un soplo suave y aspirativo que disminuye progresivamente a medida que se reduce el flujo (soplo *in decrescendo*), y se irradia hacia la punta del corazón, siguiendo el sentido de la corriente sanguínea regurgitante. A veces puede auscultarse en el área aórtica un soplo sistólico de eyección (fig. 26-3), porque durante la sístole el orificio valvular resulta pequeño en relación con el elevado volumen de eyección (*soplo sistólico de estenosis aórtica relativa*). Por último, en la insuficiencia aórtica intensa es posible oír un tercer soplo, diastólico y perceptible en el área mitral (*soplo de Austin-Flint*); se

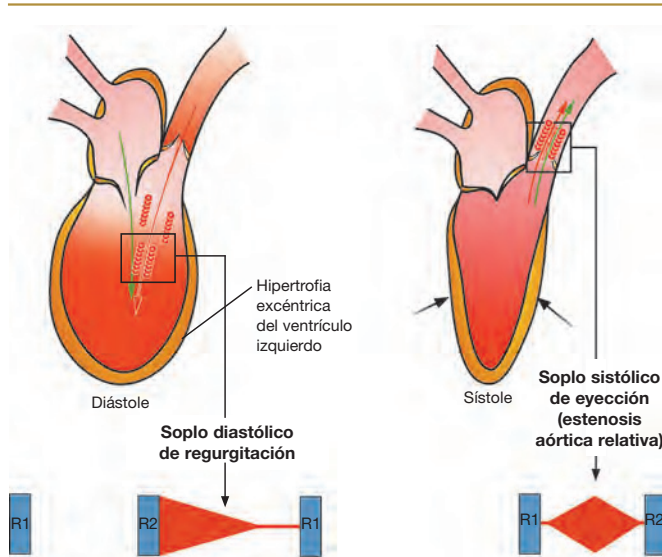


Figura 26-3 Insuficiencia aórtica: secuencia esquemática de los fenómenos que determinan la auscultación cardíaca.

atribuye al desplazamiento hacia atrás de la valva mitral anterior, al recibir el impacto del chorro de sangre regurgitante durante la diástole, lo que produce una estrechez del orificio valvular.

Entre las **exploraciones complementarias**, la radiografía de tórax muestra una cardiomegalia a expensas del ventrículo izquierdo, y en el ECG se constata un patrón de crecimiento ventricular izquierdo. La ecocardiografía permite confirmar la valvulopatía al observar el flujo regurgitante.

VALVULOPATÍAS MITRALES

ESTENOSIS MITRAL

Consiste en la apertura incompleta de la válvula mitral durante la diástole; en consecuencia, se reduce el área del orificio valvular, lo cual impone un obstáculo al flujo auriculoventricular durante esa fase del ciclo cardíaco. La estenosis mitral crea una **sobrecarga diastólica de presión de la aurícula izquierda** y un significativo gradiente de presión entre esa cavidad y el ventrículo izquierdo durante la diástole o gradiente transmitral; precisamente, y aunque parezca paradójico, dicho gradiente contribuye a promover el flujo de sangre desde la aurícula al ventrículo.

Si bien la respuesta ante una sobrecarga de presión es una hipertrofia concéntrica de la cavidad que la sufre, en la aurícula esta remodelación es poco eficaz para vencer la estenosis. Así, lo habitual es que se produzca un estancamiento de sangre en la aurícula izquierda y

una dilatación de la misma, con el consiguiente aumento de presión intracavitaria (dilatación patológica). El aumento de presión en el interior de la aurícula izquierda se propaga de forma retrógrada a la circulación pulmonar, y la sangre se estanca en ella (*congestión pulmonar pasiva* o hipertensión pulmonar poscapilar; v. cap. 23). La congestión pulmonar es más intensa durante el ejercicio o en cualquier otra situación que cause taquicardia; esto se debe a que el aumento de la frecuencia cardíaca acorta la duración de la diástole, y al disminuir el tiempo de llenado ventricular se reduce aún más el flujo auriculoventricular, intensificándose el estancamiento de sangre en la aurícula izquierda.

Además de la hipertensión pulmonar poscapilar, en la estenosis mitral a veces también existe hipertensión pulmonar precapilar, por vasoconstricción refleja de las arteriolas pulmonares; esto disminuye el flujo sanguíneo y la presión hidrostática capilar, lo que previene la trasudación de líquido intravascular hasta el intersticio del pulmón, pero también impone una sobrecarga de presión adicional al ventrículo derecho.

Manifestaciones

En la **anamnesis** lo más relevante es la *disnea*, que puede acompañarse de otros datos de congestión pulmonar pasiva. Con frecuencia se desarrolla *tromboembolismo arterial* debido a que el estancamiento de la sangre en la aurícula izquierda favorece la trombosis en el interior de la cavidad; la habitual asociación de estenosis mitral y fibrilación auricular incrementa el riesgo trombótico, ya que dicha arritmia cardíaca determina una falta de contracción auricular y, por consiguiente, una mayor estasis de sangre en la aurícula.

En la **exploración física** se palpa el latido de la punta en su emplazamiento normal (el ventrículo izquierdo incluso es más pequeño porque el volumen de sangre que le llega desde la aurícula es bajo) y un *thrill diastólico* originado por las turbulencias de la corriente sanguínea a su paso por el orificio mitral estrecho. Los datos patológicos de la auscultación se perciben en el área mitral; son los tres siguientes (fig. 26-4):

- **Chasquido de apertura** de la válvula mitral: es audible inmediatamente después del segundo ruido.
- **Soplo diastólico**: se oye después del chasquido, coincidiendo con el paso de sangre a través del orificio estenótico, y se irradia a la axila; se percibe mejor colocando al enfermo en posición de decúbito lateral izquierdo, durante la pausa postespiratoria. Por su baja frecuencia, este soplo también se denomina *retumbo mitral*, y su intensidad disminuye a medida que se reduce el gradiente auriculoventricular (soplo *in decrescendo*) y, por tanto, el flujo transvalvular de sangre. Puede constatare un refuerzo de la intensi-

dad acústica del soplo al final de la diástole; esto se conoce como *arrastre presistólico* y su causa es un aumento del flujo auriculoventricular sanguíneo promovido por la contracción de la aurícula izquierda; obviamente, no se ausculta arrastre presistólico si la estenosis mitral se acompaña de fibrilación auricular.

- **Refuerzo del primer ruido cardíaco:** se explica porque, al sobrevenir la contracción ventricular isovolumétrica, la válvula mitral se cierra con gran rapidez desde una posición más abierta de lo normal debido al insuficiente llenado ventricular. (Es como si sobre una puerta de dos hojas incide de forma brusca una corriente de aire: cuanto más abierta esté, más intenso será el portazo.)

Por lo que se refiere a las **exploraciones complementarias**, en la radiología de tórax la dilatación de la aurícula izquierda se manifiesta por una arco prominente en el borde izquierdo de la silueta cardiovascular, situado entre los arcos que corresponden a la arteria pulmonar izquierda, que también es más relevante a causa de la hipertensión pulmonar, y al ventrículo izquierdo, que es normal o incluso menos prominente por el defecto de llenado ventricular. Además, pueden ser evidentes otros signos de congestión pulmonar pasiva (v. fig. 23-2).

Como ya se ha mencionado, es muy frecuente que en esta valvulopatía se evidencie en el ECG una fibrilación auricular. En ausencia de dicha arritmia, es posible constatar un patrón electrocardiográfico de crecimiento auricular izquierdo (v. fig. 27-11). La ecocardiografía es el método más sensible para identificar la estenosis mitral y evaluar su gravedad.

INSUFICIENCIA MITRAL

Es el cierre incompleto de las valvas mitrales durante la sístole. Al permanecer abierto el orificio mitral, una parte del volumen que expulsa el ventrículo izquierdo durante la sístole regurgita a la aurícula izquierda, al mismo tiempo que ésta recibe el volumen de sangre normal que le llega a través de las venas pulmonares; el resultado es una **sobrecarga sistólica de volumen de la aurícula izquierda**. Ese caudal hemático excesivo será el que reciba la cavidad ventricular izquierda en la diástole siguiente, produciéndose así una **sobrecarga diastólica de volumen del ventrículo izquierdo**. La adaptación a la sobrecarga volumétrica se realiza mediante una *hipertrofia miocárdica excéntrica de las cavidades izquierdas* y la correspondiente dilatación reguladora de las mismas. Pero además de este mecanismo, la posibilidad de adaptación de la

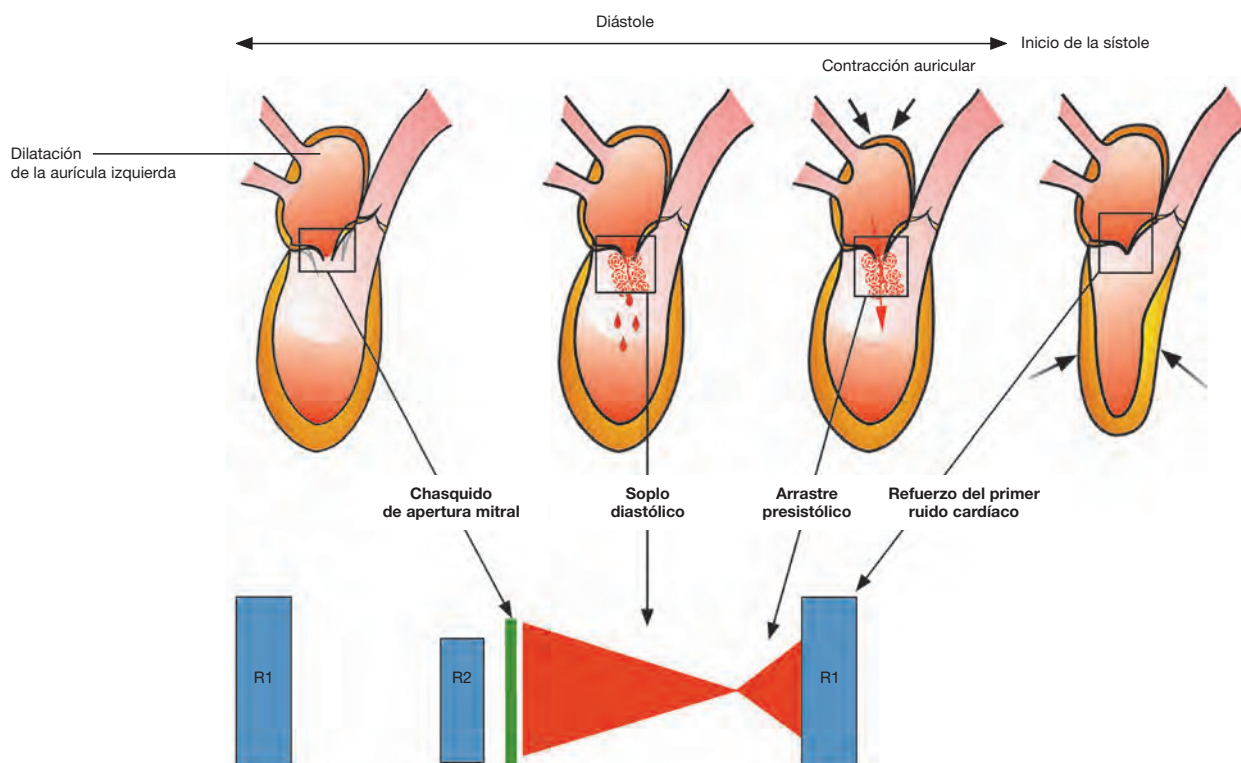


Figura 26-4 Estenosis mitral: secuencia esquemática de los fenómenos que determinan la auscultación cardíaca.

aurícula al exceso de volumen depende de otro factor, cuya magnitud es variable: *la distensibilidad de la pared de la aurícula izquierda*:

- Cuando la distensibilidad es alta, la aurícula izquierda puede llegar a dilatarse y acomodarse al volumen regurgitante sin que aumente la presión en el interior de la cavidad ni la tensión en su pared.
- Si la distensibilidad es baja, la aurícula izquierda no logrará adaptarse al exceso de volumen; la consecuencia de este hecho es un aumento de la presión en el interior de la cavidad y, por ende, en el territorio pulmonar (congestión pulmonar pasiva). Estos trastornos serán más relevantes cuando, además, la insuficiencia mitral se instaure de forma aguda (p. ej., rotura de un músculo papilar en el infarto de miocardio), puesto que en esa circunstancia la hipertrofia excéntrica de la pared auricular ni siquiera habrá podido desarrollarse.

Manifestaciones

En la **anamnesis**, el principal síntoma es *disnea* por congestión pulmonar pasiva, aunque sólo está presente si la regurgitación se instaure de forma brusca.

Los hallazgos fundamentales de la **exploración física** son:

- En la palpación se constata un *desplazamiento del latido de la punta* hacia abajo y por fuera de la línea medioclavicular, reflejo de la dilatación ventricular.
- La auscultación cardíaca (fig. 26-5) pone de manifiesto una *intensidad disminuida del primer ruido cardíaco* a causa del defectuoso cierre valvular mitral, seguido por un *soplo sistólico* audible en el área mitral, que se irradia hacia la axila; se trata de un soplo pansistólico de intensidad uniforme («en meseta»), por existir un gradiente de presión auriculoventricular constante a lo largo de toda la sístole y, por tanto, una regurgitación persistente de sangre en dirección hacia la aurícula izquierda durante dicha fase del ciclo cardíaco.

Una forma peculiar de insuficiencia mitral es la que tiene como causa la degeneración mixomatosa (acumulación de mucopolisacáridos) del tejido valvular mitral (sobre todo la valva posterior) y del de las cuerdas tendinosas que se insertan en el borde libre de dicha válvula. A consecuencia de ello se produce una elongación de las cuerdas tendinosas o la válvula mitral, y al final de la sístole las valvas protruyen en el interior de la aurícula izquierda (**síndrome del prolapso mitral**), permitiendo el paso a dicha cavidad de una corriente sanguínea procedente del ventrículo. Esta regurgitación se manifiesta por un soplo telediastólico en el área mitral, precedido

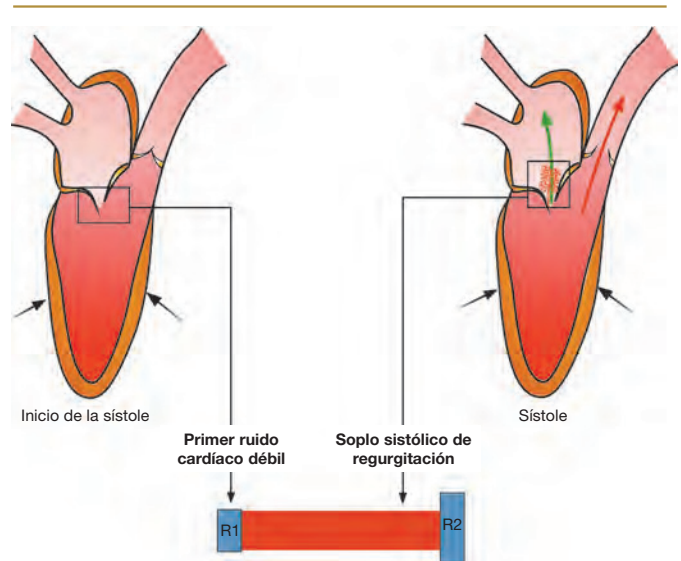


Figura 26-5 Insuficiencia mitral: secuencia esquemática de los fenómenos que determinan la auscultación cardíaca.

de uno o varios clics mesosistólicos que se deben posiblemente a vibraciones de las cuerdas tendinosas anormales.

Entre las **exploraciones complementarias**, la radiología de tórax permite apreciar los signos característicos de dilatación auricular y ventricular izquierdas y, en su caso, las imágenes propias de congestión pulmonar. En el ECG se pone de manifiesto la dilatación e hipertrofia de ambas cavidades, en forma de sendos patrones electrocardiográficos de crecimiento. Mediante la ecocardiografía se detecta el flujo regurgitante hacia la aurícula izquierda.

VALVULOPATÍAS TRICUSPÍDEAS Y PULMONARES

Son mucho menos frecuentes que las valvulopatías del corazón izquierdo. Sus consecuencias, mecanismos de compensación y manifestaciones son superponibles a los que se acaban de describir aunque, evidentemente, referidos al corazón derecho y, en su caso, al sistema venoso sistémico, no a la circulación pulmonar. Sólo interesa destacar dos detalles relativos a las valvulopatías tricuspídeas:

- Los soplos son más intensos al auscultarlos durante la inspiración (*signo de Rivero Carvallo*), ya que en dicha fase respiratoria disminuye la presión intratorácica y aumenta, por tanto, el flujo de sangre venosa que accede a las cavidades cardíacas derechas y atraviesa sus válvulas. También se intensifica el soplo al

comprimir el abdomen del paciente, ya que con esta maniobra se moviliza sangre venosa del territorio esplácnico hacia el corazón.

- En la insuficiencia tricuspídea se observa un *pulso venoso yugular sistólico*, y en la estenosis tricuspídea, un *pulso venoso yugular presistólico* (v. fig. 24-9).

PUNTOS CLAVE

- Las válvulas cardíacas permiten el flujo de sangre de una cavidad cardíaca a otra o hacia la circulación pulmonar o sistémica, e impiden que la sangre que abandona una cavidad refluya hacia ella.
- Estenosis valvular: la válvula cardíaca no se abre completamente en el momento del ciclo cardíaco en el que debería hacerlo, con el consiguiente obstáculo al flujo sanguíneo transvalvular.
- Insuficiencia valvular: la válvula no se cierra completamente cuando debiera, permitiendo así la regurgitación de sangre hacia la cavidad de la cual procede.
- La estenosis valvular impone una sobrecarga de presión a la cavidad situada por detrás de la válvulaestenótica, lo que provoca el desarrollo de una hipertrofia miocárdica concéntrica. Ésta actúa como mecanismo compensador porque reduce la tensión y, por tanto, el consumo de oxígeno, en las fibras miocárdicas durante la sístole y, además, permite desarrollar una mayor fuerza durante la contracción, al aumentar el número de miofibrillas.
- La regurgitación de sangre en la insuficiencia valvular impone una sobrecarga de volumen tanto en la cavidad situada por detrás de la válvula afectada como en la cavidad cardíaca o los vasos situados por delante de la misma, ya que éstos reciben en el ciclo siguiente un volumen sanguíneo excesivo (el normal más el reflujo). La sobrecarga de volumen se compensa con una hipertrofia miocárdica excéntrica (dilatación reguladora), que permite que la cavidad sobrecargada se acomode al exceso de volumen sin aumentar la tensión de su pared y, además, propicia la expulsión de dicho volumen (mecanismo de Frank-Starling).
- En la estenosis aórtica existe una sobrecarga sistólica de presión del ventrículo izquierdo (aumento de la poscarga), con la consiguiente hipertrofia concéntrica de su pared. En la exploración física se percibe un latido amplio y sostenido de la punta cardíaca y un pulso *parvus* y tardo, y se ausculta en el área aórtica un clic protosistólico y un soplo mesosistólico de eyección.
- En la insuficiencia aórtica se produce una sobrecarga diastólica de volumen del ventrículo izquierdo (aumento de la precarga), con la consiguiente hipertrofia excéntrica de su pared, y una sobrecarga sistólica de volumen en las arterias de la circulación sistémica. En la exploración física destacan: pulso arterial carotídeo visible, pulso *magnus* y *celer*, aumento de la presión arterial diferencial y soplo diastólico de regurgitación audible en el área aórtica y, sobre todo, en el área aórtica accesoria de Erb.
- En la estenosis mitral se crea una sobrecarga de presión en la aurícula izquierda y una elevación del gradiente diastólico de presión entre esa cavidad y el ventrículo izquierdo. El aumento de la presión en la aurícula izquierda se transmite a la circulación pulmonar, produciendo congestión pulmonar pasiva. En la auscultación del área mitral se percibe un refuerzo del primer ruido cardíaco y un chasquido protodiastólico de apertura de la válvula mitral, seguido de un soplo diastólico, más intenso al final de la diástole.
- En la insuficiencia mitral se produce una sobrecarga sistólica de volumen de la aurícula izquierda y una sobrecarga diastólica de volumen del ventrículo izquierdo, con la consiguiente hipertrofia excéntrica de ambas cavidades cardíacas. La capacidad de distensión de la aurícula izquierda influye en la aparición o no de congestión pulmonar pasiva. En la exploración física se ausculta un primer ruido cardíaco poco intenso y un soplo pansistólico audible en el área mitral.
- Es característico de las valvulopatías tricuspídeas que el soplo aumente durante la inspiración porque, al disminuir la presión intratorácica, es mayor el flujo de sangre venosa que accede a las cavidades cardíacas derechas y atraviesa sus válvulas.

ESTUDIO BÁSICO DEL ELECTROCARDIOGRAMA. ARRITMIAS CARDÍACAS

ELECTROCARDIOGRAMA

Derivaciones

Elementos constituyentes del ECG

Morfología patológica de la onda P y del complejo QRS

ARRITMIAS CARDÍACAS

Mecanismos generales

Clasificación

Arritmias hiperactivas

Arritmias hipoactivas

Repercusiones funcionales

ELECTROCARDIOGRAMA

La despolarización y la repolarización eléctrica no se producen al mismo tiempo en todas las células del miocardio, ya que la activación del corazón es secuencial. Así, por ejemplo (fig. 27-1), en un mismo momento coexisten células miocárdicas que están despolarizán-

dose (región A) y otras que aún se hallan en reposo (región B); como consecuencia de este desfase se crean gradientes de potencial entre ambas regiones del miocardio, lo que determina la generación de flujos de corriente que se propagan desde una región a la otra. Estos flujos también se propagan hasta la piel, donde pueden ser recogidos por electrodos exploradores colocados en las extremidades y en la pared del tórax (derivaciones), obteniéndose un registro gráfico, el electrocardiograma (ECG).

Los citados flujos de corriente se representan por un vector. Y por convenio internacional, el electrocardiografo inscribe una deflexión (fig. 27-2) situada por encima de la línea isoelectrica (onda «positiva») cuando el vector se dirige hacia un electrodo explorador de polaridad positiva; por debajo de la línea isoelectrica (onda «negativa») si el vector se aleja de dicho electrodo explorador; y una onda positiva-negativa (bifásica) cuando el vector y el electrodo forman ángulo recto.

El ECG se registra sobre papel milimetrado y cuadrículado, desplazándose generalmente a una velocidad de 25 mm/s (fig. 27-3); los lados que forman los cuadrados grandes son de trazo grueso y miden 5 mm; cada cuadrado grande contiene 5 cuadrados pequeños de 1 × 1 mm. La amplitud de cada onda generada por un vector (es

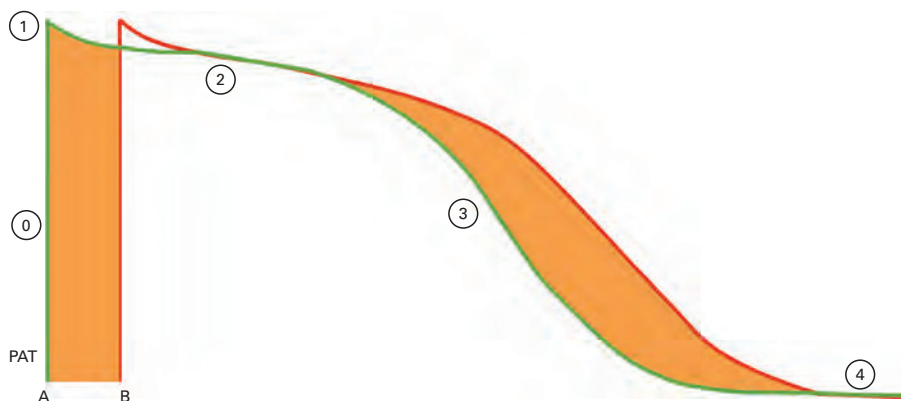


Figura 27-1 Activación secuencial del corazón. El potencial de acción transmembrana (PAT) de la región cardíaca A precede al de la región B, creándose gradientes de potencial entre ambas regiones, lo que genera flujos de corriente entre una región y otra (zonas coloreadas). El significado de las diversas fases del PAT se expresa en la figura 24-3.

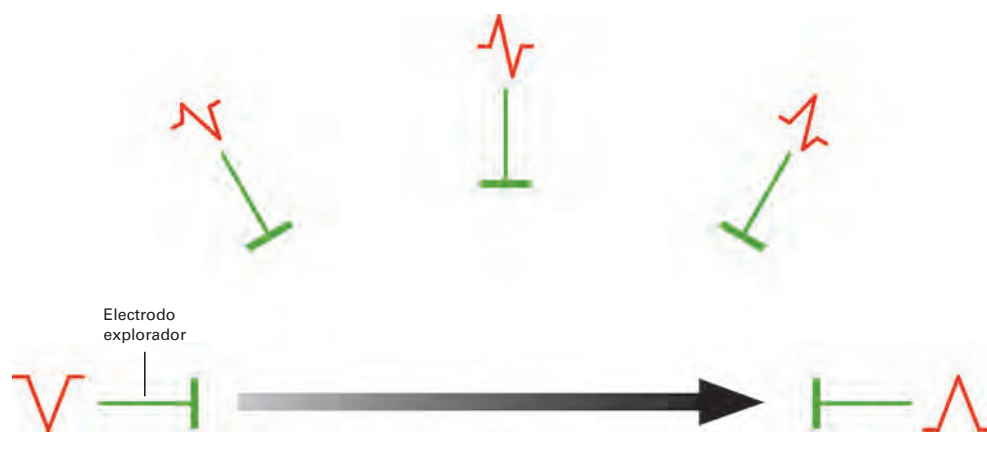


Figura 27-2 Deflexiones que inscribe el electrocardiógrafo según la relación existente entre la ubicación del electrodo explorador y la dirección del vector generado por los flujos de corriente (flecha).

decir, la altura o la profundidad de la misma) equivale al voltaje de la onda, y por eso se mide en mV; el electrocardiógrafo está calibrado de tal forma que cada milímetro de papel en sentido vertical (un cuadrado pequeño) equivale a 0,1 mV y, por tanto, 1 mV = 10 mm. La duración de los elementos del ECG se mide en segundos; a la velocidad de registro de 25 mm/s, cada milímetro de papel en sentido horizontal equivale a 0,04 s, por lo que un cuadrado grande de 5 mm equivale a 0,20 s.

DERIVACIONES

En el ECG estándar se utilizan 12 derivaciones electrocardiográficas ubicadas en distintos lugares del cuer-

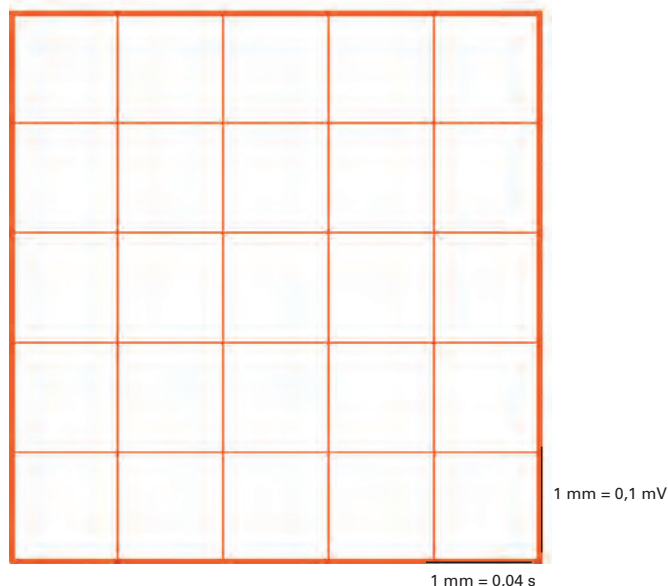


Figura 27-3 Cuadrados del papel de registro del ECG y medida del voltaje (amplitud) y de la duración de las ondas e intervalos (velocidad estándar de deslizamiento del papel: 25 mm/s).

po, cada una de las cuales «observa» diferentes regiones cardíacas, lo que permite conocer la actividad eléctrica de cada una de ellas. Unas derivaciones exploran el corazón en un plano vertical o frontal, y otras lo hacen en un plano horizontal.

En las **derivaciones en el plano frontal** los electrodos exploradores se colocan en las extremidades y pueden ser monopares o bipares. Las *derivaciones monopares* constan de un solo electrodo explorador, positivo, y registran la actividad cardíaca desde el lugar donde se coloca (fig. 27-4): con el electrodo explorador en el brazo derecho se obtiene la derivación *aVR*; en el brazo izquierdo, la derivación *aVL*; y en el pie izquierdo, la derivación *aVF* (a: amplificado; V: voltaje; R: derecho; L: izquierdo; F: pie). En las *derivaciones bipares* se mide la diferencia de potencial entre dos electrodos, uno positivo y otro negativo, que se colocan en diversas combinaciones en el brazo derecho, el brazo izquierdo y el pie izquierdo. La línea virtual que une ambos electrodos se conoce como línea de derivación, y la unión de las tres líneas de derivación forma el triángulo de Einthoven (fig. 27-4). La derivación I (*DI*) registra la diferencia de potencial entre un electrodo positivo colocado en el brazo izquierdo y otro electrodo negativo en el brazo derecho; *DII* mide la diferencia de potencial entre un electrodo positivo ubicado en el pie izquierdo y otro negativo en el brazo derecho; y *DIII* valora la diferencia de potencial entre un electrodo positivo en el pie izquierdo y un electrodo negativo en el brazo izquierdo. La relación espacial entre las 6 derivaciones del plano frontal puede representarse por un *sistema hexaxial*, denominado así porque está constituido por 6 ejes que se incluyen en una circunferencia, a la cual dividen en 12 porciones de 30° (fig. 27-4); por convención se considera 0° la posición del electrodo positivo de *DI*.

Las **derivaciones en el plano horizontal** son monopares, colocándose el electrodo explorador positivo en

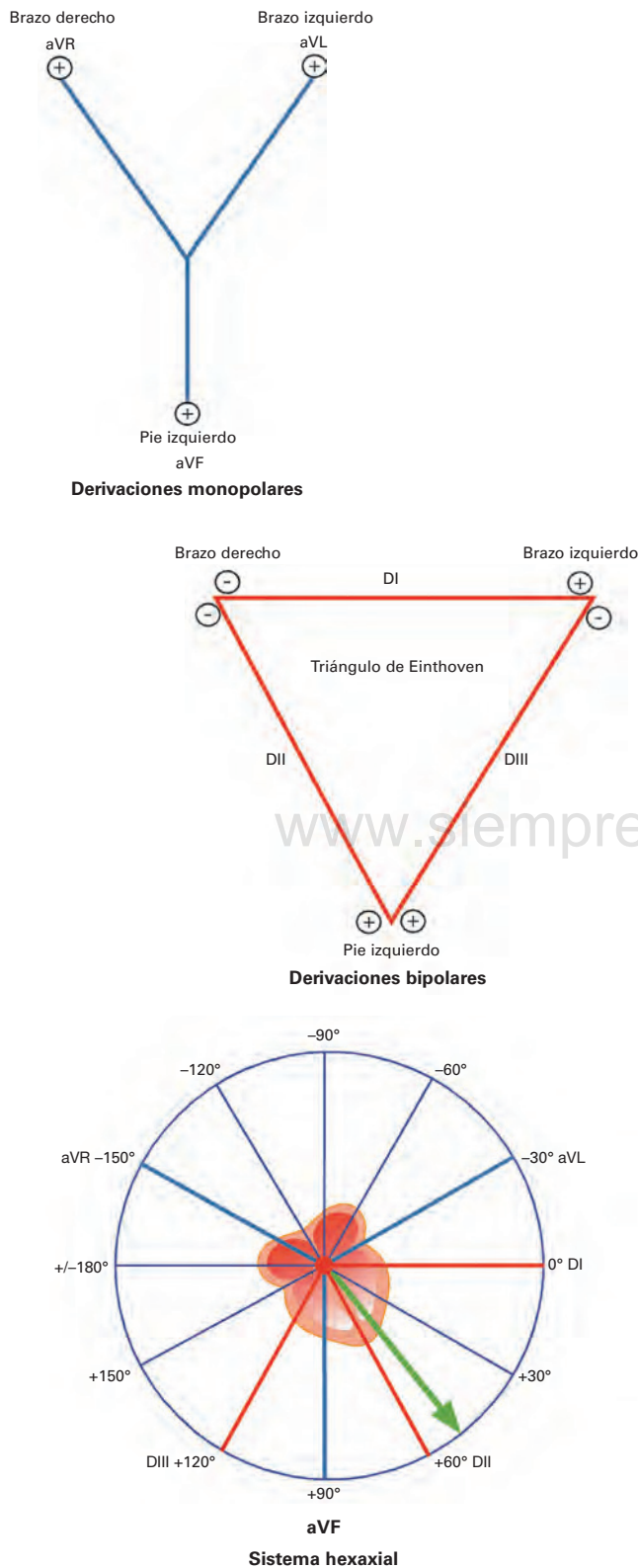


Figura 27-4 Derivaciones monopolar y bipolar en el plano frontal, y relación entre las mismas en un sistema de referencia hexaxial. La flecha verde indica el eje eléctrico normal del corazón (complejo QRS) en el plano frontal.

distintos puntos de la pared anterior del tórax, lo que permite obtener habitualmente 6 derivaciones, enumeradas desde V1 a V6 (fig. 27-5).

ELEMENTOS CONSTITUYENTES DEL ECG

El ECG se compone de deflexiones u ondas (fig. 27-6), separadas por intervalos; de acuerdo con el orden en el que aparecen en el ECG, dichas ondas se denominan sucesivamente P, Q, R, S (estas tres están agrupadas en el complejo QRS) y T. Situando el electrodo explorador frente al ventrículo izquierdo, las características son las siguientes:

- **Onda P:** corresponde al vector resultante de la suma de los vectores de despolarización auricular derecha e izquierda, proceso que en condiciones normales se

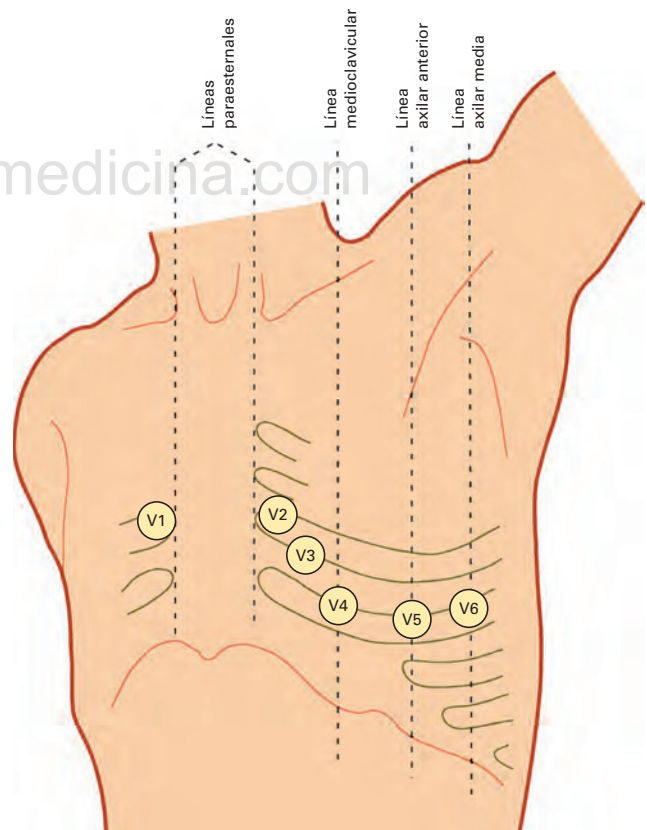


Figura 27-5 Derivaciones precordiales. Su ubicación es la siguiente: V1, en el 4.º espacio intercostal derecho, junto al esternón; V2, en el 4.º espacio intercostal izquierdo, junto al esternón; V3, posición intermedia entre V2 y V4; V4, en la intersección del 5.º espacio intercostal izquierdo y la línea medoclavicular; V5, en el 5.º espacio intercostal izquierdo, línea axilar anterior; V6, en el 5.º espacio intercostal izquierdo, línea axilar media.

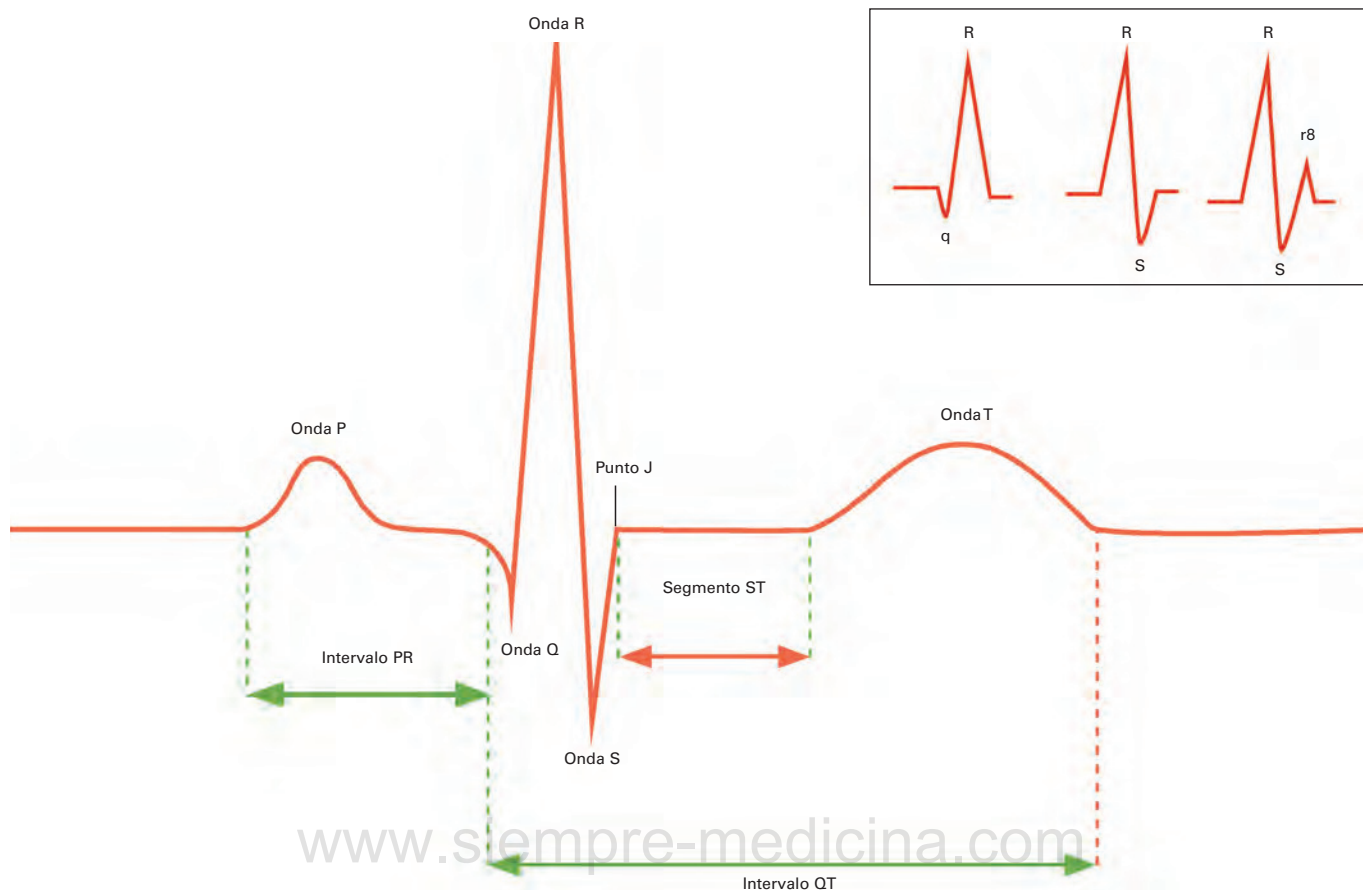


Figura 27-6 ECG normal y ejemplos de variantes de nomenclatura de variantes del complejo QRS (recuadro).

inicia en el nódulo sinusal (fig. 27-7). El vector resultante se dirige hacia abajo, a la izquierda y adelante, y la onda P es positiva, de pequeña amplitud y forma triangular; la primera parte de la onda P corresponde a la despolarización de la aurícula derecha, que se despolariza primero, y la segunda parte a la despolarización de la aurícula izquierda, que lo hace después.

- **Intervalo PR:** representa el tiempo que transcurre entre el inicio de la despolarización auricular y el inicio de la despolarización ventricular; la mayor parte de ese tiempo corresponde a la conducción de la corriente a través del nódulo auriculoventricular, que se refleja en el ECG por una línea isoelectrónica. El intervalo PR se mide desde el inicio de la onda P hasta el inicio del complejo QRS; su duración normal es 0,12-0,20 s, o lo que es lo mismo, 3-5 cuadrados pequeños.
- **Complejo QRS:** refleja la despolarización de los ventrículos, a través del haz de His, sus ramas y la red subendocárdica de Purkinje. La despolarización ventricular comienza en el endocardio y finaliza en el epicardio, generándose en ese proceso tres vectores

diferentes (fig. 27-8): a) *primer vector septal*, dirigido hacia la derecha y abajo, que refleja la despolarización de la porción apical y media del tabique, y se manifiesta en el ECG por una deflexión negativa denominada onda Q; b) *vector ventricular*, representante de la activación de la pared libre de ambos ventrículos, con un sentido hacia la izquierda, abajo y adelante debido a la mayor masa muscular del ventrículo izquierdo, y expresado en el ECG por una deflexión positiva, la onda R, y c) *vector tardío*, correspondiente a la despolarización de las regiones basales del tabique y de los ventrículos, dirigido hacia arriba, a la derecha y atrás, determinando en el ECG una deflexión negativa llamada onda S. La duración normal del complejo QRS es de 0,08-0,10 s, finalizando en el denominado punto J.

- **Segmento ST:** refleja parte de la repolarización ventricular, y se extiende desde el punto J hasta el inicio de la onda T.
- **Onda T:** corresponde a la repolarización ventricular. Aunque en esta fase se producen flujos de corriente de sentido inverso a los de la despolarización, el vec-

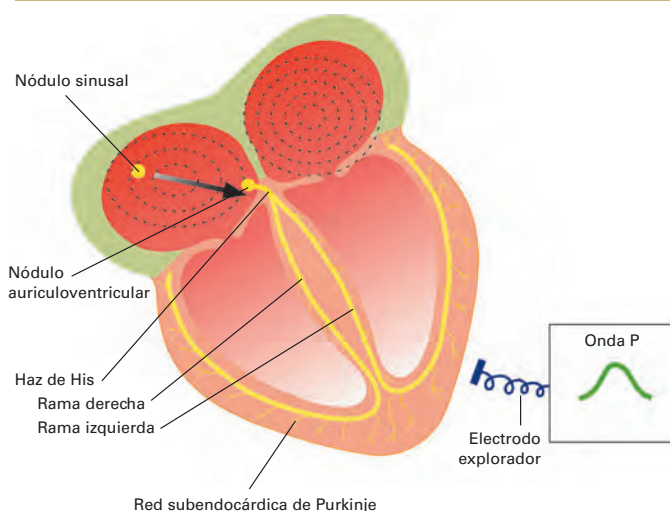


Figura 27-7 Despolarización auricular y génesis de la onda P del ECG. La flecha representa el vector de despolarización.

tor de repolarización acaba siendo del mismo sentido que el de activación porque la repolarización se inicia en el epicardio y finaliza en el endocardio. Por ello la onda T es positiva.

- **Intervalo QT:** es un índice de la duración total de la despolarización y repolarización ventriculares, ya

que se extiende desde el inicio de la onda Q hasta el final de la onda T.

Puede establecerse una correspondencia entre el ECG y el potencial de acción transmembrana (fig. 27-9). En virtud de la activación secuencial del corazón, se generan gradientes regionales de potencial, tanto durante la fase 0 (despolarización) como en la fase 3 (repolarización rápida), que dan lugar al complejo QRS y a la onda T, respectivamente; sin embargo, durante la fase 2 (repolarización lenta) todas las células cardíacas alcanzan un potencial similar, lo que se traduce por un segmento ST isoelectrico. El período refractario absoluto, durante el cual la célula no puede excitarse aunque reciba nuevos impulsos, abarca desde el inicio del complejo QRS hasta la cúspide de la onda T; en la pendiente descendente de la onda T, que se inscribe al final de la fase 3, las células se hallan en período refractario relativo, en el cual pueden despolarizarse de nuevo, a condición de que el estímulo que reciban sea potente.

El ritmo normal del ECG recibe la denominación de **ritmo sinusal** porque se inicia en el nódulo del mismo nombre; los datos fundamentales que lo identifican son los siguientes:

- *Presencia de ondas P*, cada una de ellas seguida de un complejo QRS.

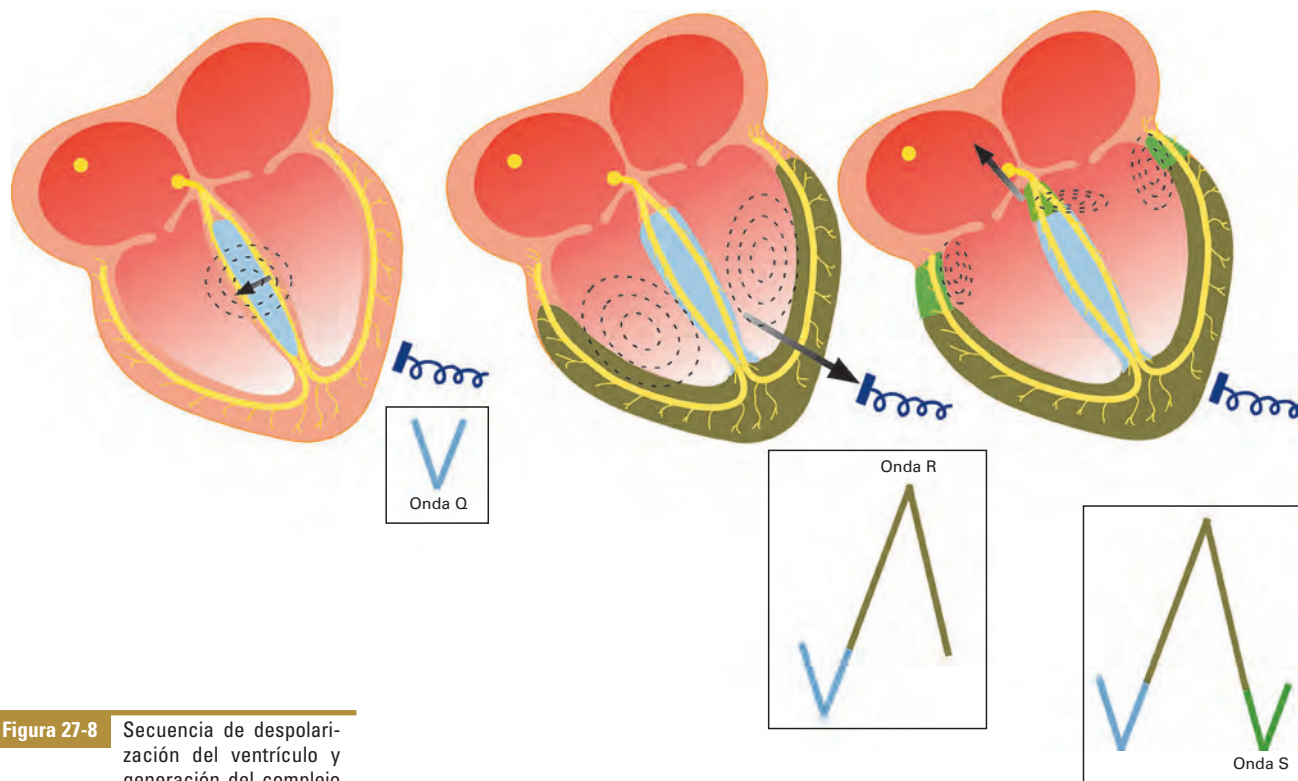


Figura 27-8 Secuencia de despolarización del ventrículo y generación del complejo QRS del ECG.

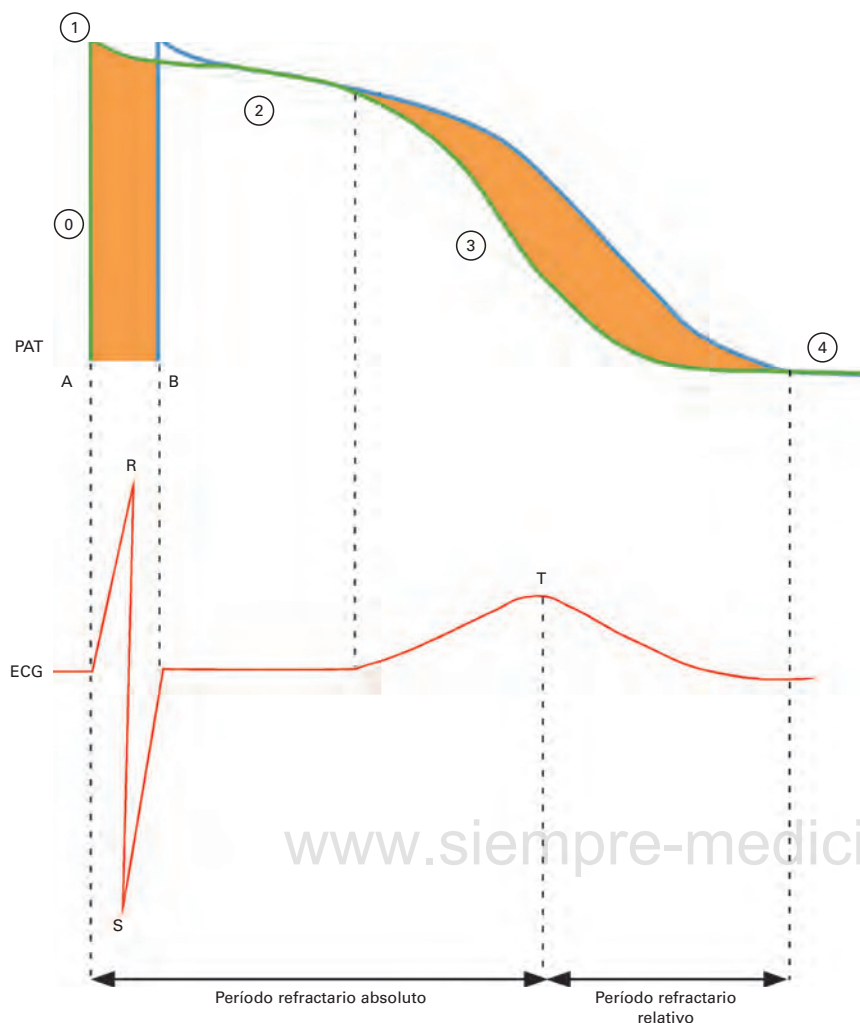


Figura 27-9 Representación esquemática de la correspondencia entre los fenómenos eléctricos del potencial de acción transmembrana y el ECG. Debido a la activación secuencial del corazón, no coinciden la fase 0 (despolarización) ni la fase 3 (repolarización rápida) del potencial de acción transmembrana (PAT) de las regiones cardíacas A y B; por ello, en esos momentos se generan gradientes de potencial entre ambas regiones (zonas coloreadas), lo que da lugar al complejo QRS y a la onda T, respectivamente. Por el contrario, durante la fase 2 del PAT todas las células cardíacas alcanzan un potencial similar, lo que se traduce por un segmento isoelectrónico ST. El período refractario absoluto abarca desde el inicio del complejo QRS hasta la cúspide de la onda T; en la pendiente descendente de la onda T, que se inscribe al final de la fase del PAT, las células se hallan en período refractario relativo.

- *Ritmo regular*, es decir, con intervalos constantes entre ondas iguales.
- *Cadencia de 60-100/min* de la descarga sinusal en reposo (los mismos valores para frecuencia del latido cardíaco y de las ondas QRS).

Eje eléctrico y variantes normales del complejo QRS

Como se deduce de la representación gráfica de la figura 27-10:

- DII, DIII y aVF informan de los fenómenos eléctricos de la superficie inferior del corazón.
- V1-V4 exploran la superficie anterior del corazón y el tabique interventricular.
- DI, aVL, V5 y V6 exploran la superficie cardíaca lateral.

Por eso es lógico que las características de las ondas del ECG no sean similares en todas ellas. Para comprender estos cambios conviene referirse previamente al concepto de eje eléctrico del complejo QRS, que es el vector resultante de la suma de todos los vectores que intervienen en la despolarización ventricular. En la práctica, sólo se considera el **eje eléctrico del complejo QRS en el plano frontal**, representado por un vector que en condiciones normales se dirige hacia abajo y hacia la izquierda porque, al poseer mayor masa muscular, predominan los vectores de despolarización del ventrículo izquierdo. En el sistema hexaxial representado en la figura 27-4 el eje eléctrico normal se halla entre 0 y 90°, generalmente en unos +60°. Considerando este dato, las **variantes normales del complejo QRS en las derivaciones del plano frontal** son las siguientes (fig. 27-10):

- El complejo QRS es predominantemente positivo en las derivaciones hacia las cuales se dirige el vector

del eje, y predominantemente negativo en las derivaciones de las cuales se aleja. Así, por ejemplo, tomando como prototipo un eje a $+60^\circ$ en el plano frontal, la principal deflexión del complejo QRS es positiva en DI, DII, DIII, aVL y aVF, y negativa en la derivación aVR.

- La máxima amplitud de la onda R se obtiene en aquella derivación cuya línea sea paralela al eje (p. ej., DII, si el eje se halla en $+60^\circ$), mientras el complejo QRS es bifásico en la derivación cuya línea sea perpendicular al eje el complejo QRS será bifásico (p. ej., aVL, si el eje está en $+60^\circ$).
- Se habla de eje eléctrico desviado hacia la izquierda cuando se sitúa entre 0 y -90° , y de eje desviado a la derecha cuando es mayor de $+90^\circ$. De acuerdo con lo expuesto en el punto anterior, la máxima amplitud de la deflexión positiva del complejo QRS en la desviación izquierda se obtendrá en DI o en aVL; y en la desviación derecha se observará en DIII.

La morfología del complejo QRS en las derivaciones precordiales también varía (fig. 27-10). Como en el plano horizontal el eje eléctrico se dirige hacia la izquierda, en las derivaciones derechas (V1, V2) la onda R es de pequeña amplitud y predomina la onda negativa S;

mientras que en las desviaciones izquierdas (V5, V6) se observa lo contrario.

Dada la gran variabilidad del complejo QRS dependiendo de la derivación que se considere, se ha establecido por convenio una **nomenclatura del complejo QRS**, como ya se ha expresado en la figura 27-6:

- La primera deflexión negativa del complejo QRS se denomina onda Q.
- La primera deflexión positiva es la onda R.
- La primera deflexión negativa que sigue a una onda R se denomina onda S.
- Cuando en determinadas situaciones patológicas hay dos ondas R o S en un mismo complejo, las segundas se denominan R' y S', respectivamente.
- Según que su voltaje sea mayor o menor, las ondas se representan con letras mayúsculas o minúsculas, respectivamente.

MORFOLOGÍA PATOLÓGICA DE LA ONDA P Y DEL COMPLEJO QRS

Por lo que se refiere a los cambios de la onda P, en este apartado se analizan las modificaciones patológicas resultantes de la despolarización auricular por impulsos emiti-

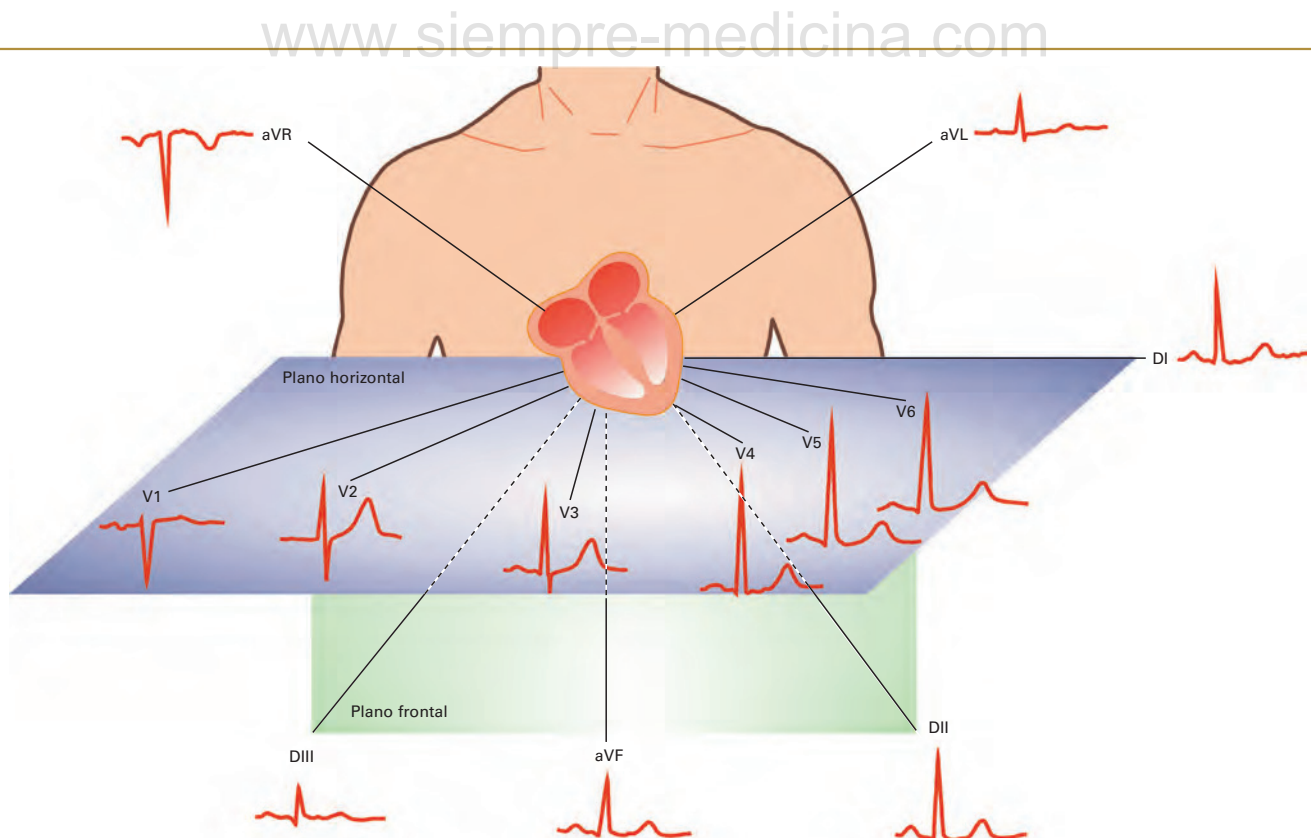


Figura 27-10 Relación entre las derivaciones del ECG y la región del corazón que exploran, y trazado electrocardiográfico resultante en cada una de ellas. El eje eléctrico del complejo QRS en el plano frontal se sitúa en $+60^\circ$; es decir, dirigido hacia DII.

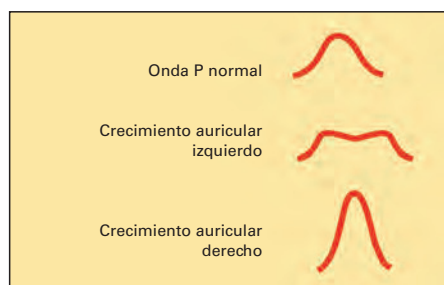


Figura 27-11 Onda P normal y patrones electrocardiográficos de crecimiento auricular.

dos desde el nódulo sinusal; al estudiar en este mismo capítulo las arritmias cardíacas se considerará el significado de la onda P no sinusal, es decir, la que traduce una despolarización auricular proveniente de estructuras distintas al nódulo sinusal. El **patrón electrocardiográfico de crecimiento auricular** (fig. 27-11) se observa en la dilatación o hipertrofia de las aurículas (las aurículas se dilatan más que se hipertrofian), y consiste en cambios en la morfología de la onda P. El *patrón de crecimiento auricu-*

lar izquierdo refleja un desplazamiento hacia la izquierda mayor de lo normal del vector medio de la despolarización auricular, de manera que la despolarización de la aurícula izquierda tiene un expresión electrocardiográfica independiente de la aurícula derecha; este fenómeno se manifiesta en el ECG por una P ancha y mellada en las derivaciones de los miembros (P «mitral»). El *patrón de crecimiento auricular derecho* consiste en una onda P picuda (P «pulmonar») debido al aumento del vector de despolarización de la aurícula derecha.

El **patrón electrocardiográfico de crecimiento ventricular** comprende los cambios morfológicos que presenta el complejo QRS cuando existe una dilatación y, sobre todo, una hipertrofia de dicha cavidad cardíaca. El *patrón de crecimiento ventricular izquierdo* está determinado por el mayor desplazamiento hacia la izquierda del vector medio de despolarización ventricular y, por tanto, del eje eléctrico del complejo QRS; sus principales características son (fig. 27-12):

- Aumento de la amplitud de la onda R en las derivaciones precordiales izquierdas (V5, V6) y en las derivaciones DI y aVL.

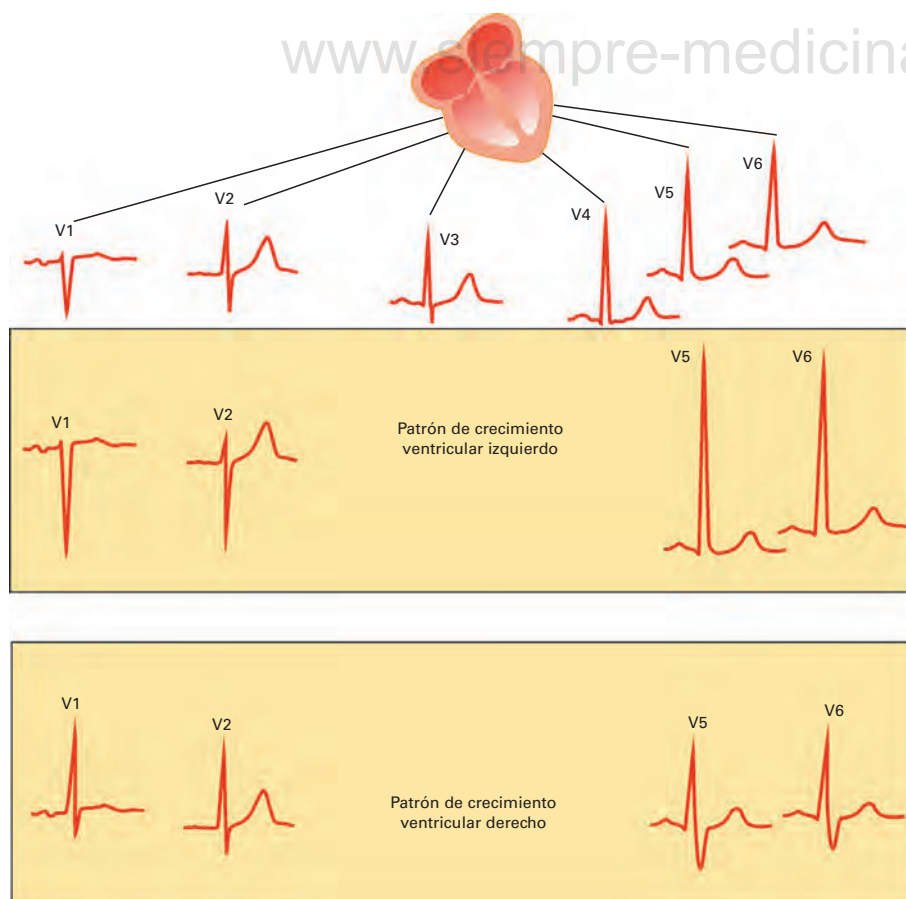


Figura 27-12 Derivaciones normales en el plano horizontal (parte superior de la figura) y patrones electrocardiográficos de crecimiento ventricular.

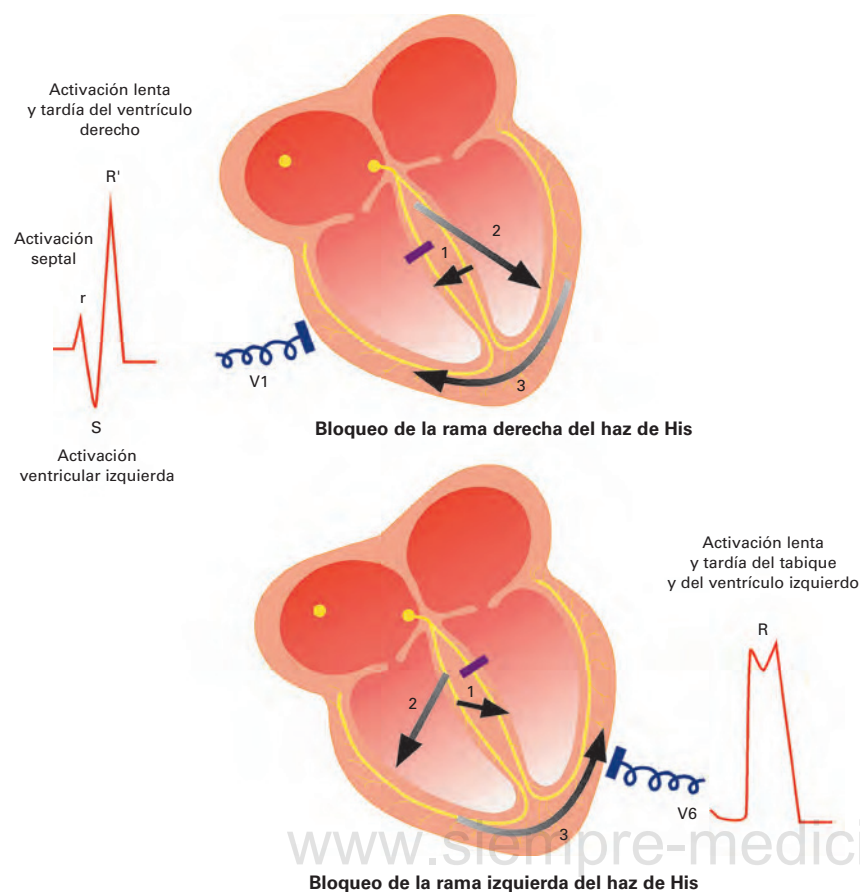


Figura 27-13 Bloqueo de una rama del haz de His (los números indican la secuencia de la despolarización ventricular).

- Onda S más negativa de lo normal en las derivaciones precordiales derechas (V1, V2).

Entre otros criterios, puede afirmarse que existe crecimiento ventricular izquierdo si la suma de la amplitud de la onda S en V1 y la onda R en V5 o V6 (índice de Sokolow-Lyon) es mayor de 35 mm.

El *patrón de crecimiento ventricular derecho* está determinado por un desplazamiento hacia la derecha del vector medio de despolarización ventricular y, por tanto, del eje eléctrico del complejo QRS; sus datos más característicos son (fig. 27-12):

- Aumento de la amplitud de la onda R en derivaciones precordiales derechas (V1, V2), y en la derivación DIII.
- Onda S más negativa de lo normal en las derivaciones precordiales izquierdas (V5 y V6).

Pese a la alta especificidad de los patrones electrocardiográficos de crecimiento de las cavidades cardíacas, hay que resaltar la *baja sensibilidad del ECG para identificar una dilatación o una hipertrofia ventricu-*

lar, por lo que es preferible valorarlas mediante ecocardiografía.

En el **bloqueo de una rama del haz de His** (fig. 27-13) se interrumpe la conducción de los impulsos intraventriculares en la rama derecha o la izquierda. Debido al retraso de la despolarización de uno de los ventrículos y a la conducción de la corriente por tejido de conducción lenta (el de una parte de miocardio contráctil ventricular), el bloqueo de la rama se traduce fundamentalmente por una mayor duración, y consiguiente ensanchamiento, del complejo QRS. En el *bloqueo de la rama derecha del haz de His* se observa una imagen rSR' en las derivaciones V1 y V2 del ECG: las ondas r y S corresponden a los vectores normales de despolarización septal y del ventrículo izquierdo, respectivamente, y la onda R refleja la despolarización del ventrículo derecho, de forma tardía y lenta, mediante una corriente que parte del ventrículo izquierdo. En el *bloqueo de la rama izquierda del haz de His* también se altera la despolarización normal del tabique ventricular, que en este caso se dirige de derecha a izquierda y genera un vector en esa dirección; este hecho, junto con la despolarización ventricular izquierda tardía, determina que

ARRITMIAS CARDÍACAS

Se denomina arritmia cardíaca cualquier trastorno del ritmo cardíaco (concepto en el se que incluyen la frecuencia de los latidos cardíacos y la regularidad de su cadencia) resultante de una alteración de la formación de los impulsos eléctricos (automatismo cardíaco) o de la conducción de los mismos a través del corazón. En la práctica clínica las arritmias cardíacas se identifican mediante el ECG.

La presencia de una arritmia no indica necesariamente que exista una patología cardíaca subyacente, ya que algunas son frecuentes en sujetos sanos (p. ej., latidos prematuros aislados), e incluso constituyen la expresión de mecanismos fisiológicos, como la taquicardia o bradicardia sinusal por activación del sistema nervioso simpático o parasimpático, respectivamente. Entre las diversas enfermedades cardíacas asociadas con arritmia, son ejemplos destacados la isquemia miocárdica, las miocardiopatías y las valvulopatías. También provocan arritmias cardíacas ciertas patologías sistémicas (p. ej., el hipertiroidismo se suele asociar con fibrilación auricular), cualquier situación causante de hipoxia, sobre todo hipoxémica, los trastornos del equilibrio acidobásico y del metabolismo del calcio o del potasio o bien la acción tóxica de ciertos medicamentos, como la digital.

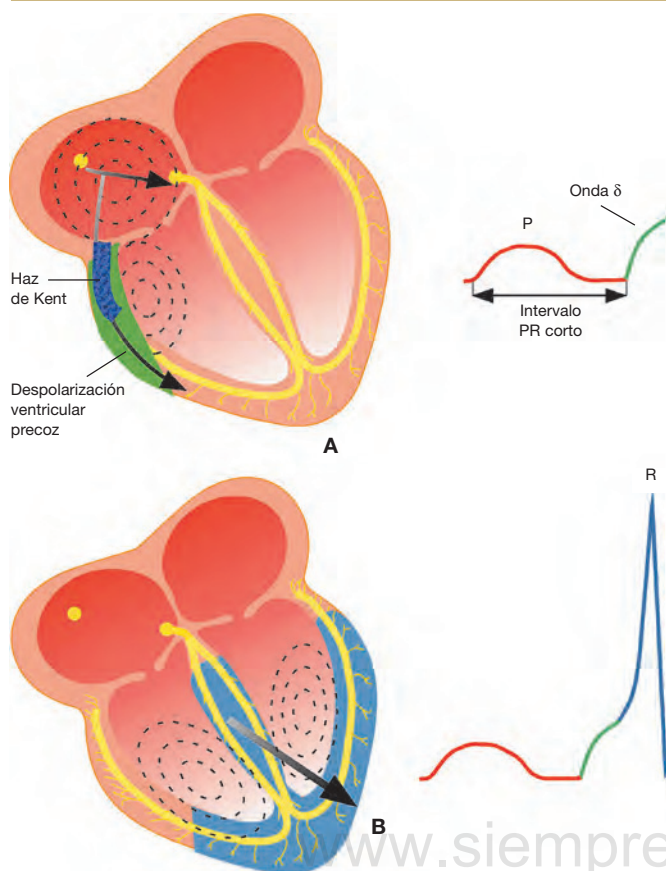


Figura 27-14

Conducción acelerada o preexcitación: secuencia de la despolarización ventricular. A) Una parte de la corriente eléctrica generada en la aurícula pasa directamente al ventrículo sin detenerse en el nódulo auriculoventricular (acortamiento del intervalo PR) y activa precozmente una región ventricular, difundiendo a través del miocardio contráctil (onda δ). B) El resto del ventrículo se despolariza siguiendo la vía normal, completando la onda R.

en las derivaciones V5 y V6 se observe una onda R ancha y mellada que enmascara el vector de despolarización del ventrículo derecho.

También es posible que se detenga selectivamente la conducción a través de una de las dos divisiones de la rama izquierda del haz de His, lo que se conoce como **hemibloqueo (anterior o posterior)**; provoca un retraso en la despolarización del miocardio dependiente del fascículo afectado, lo cual se manifiesta en el ECG por una desviación del eje eléctrico del complejo QRS: en el hemibloqueo anterior se desvía a la izquierda y en el posterior lo hace a la derecha.

Se denomina **bloqueo bifascicular** la combinación de bloqueo de rama derecha y hemibloqueo anterior o posterior, y **bloqueo trifascicular** la asociación de bloqueo bifascicular con bloqueo auriculoventricular de primer grado.

MECANISMOS GENERALES

Alteraciones del automatismo

El automatismo puede aumentar o disminuir. Como ha quedado reflejado en la figura 24-5, el aumento del automatismo de las células del tejido específico se debe a una mayor velocidad de ascenso de la fase 4 del potencial de acción transmembrana o bien a un acercamiento del potencial inicial de la fase 4 al potencial umbral; por el contrario, el automatismo desciende cuando el ascenso de la fase 4 es más lento o cuando aumenta la distancia entre el potencial umbral y el potencial inicial de la fase 4. El automatismo normal se altera por alguno de los mecanismos siguientes:

- **Exceso o defecto de automatismo del nódulo sinusal.**
- **Foco ectópico:** se trata de un grupo de células del tejido específico (excepcionalmente del miocardio contráctil) que desarrollan un automatismo superior al del nódulo sinusal, desplazándole como marcapasos del corazón y actuando así como nuevo marcapasos de la actividad cardíaca. El foco ectópico puede ser único o múltiple, y en ambos casos es posible que intervenga de forma aislada, generando un único impulso, o persistentemente durante un período de tiempo más o menos prolongado, emitiendo impulsos sucesivos.

- **Pospotenciales:** es una modalidad de automatismo excesivo menos habitual que el foco ectópico. Reciben este nombre porque van siempre precedidos de un potencial de acción. Consisten en despolarizaciones espontáneas que surgen antes de que se complete la fase de repolarización y que, al alcanzar el potencial umbral, generan un nuevo potencial de acción. Se presentan al inicio de la repolarización (*pospotenciales precoces*) o al final de la misma (*pospotenciales tardíos*).

Alteraciones de la conducción

Incluyen el enlentecimiento o aceleración de la conducción de los impulsos, y un fenómeno de características peculiares conocido como reentrada o reingreso:

- **Enlentecimiento de la conducción:** se produce por una reducción de la velocidad de ascenso de la fase 0 del potencial de acción transmembrana, hasta llegar a un límite en el se interrumpe totalmente la propagación de los impulsos en alguna región del tejido específico.
- **Conducción acelerada o preexcitación:** se desarrolla a través una vía accesoria, anómala, formada por

fibras que conectan directamente la aurícula con el ventrículo (fig. 27-14). A través de ella, una parte de la corriente eléctrica que surge en la aurícula accede al ventrículo sin sufrir el enlentecimiento normal de su conducción en el nódulo auriculoventricular; en consecuencia, se despolariza precozmente la región ventricular que recibe dicho impulso, y por ese motivo se habla de conducción acelerada o preexcitación. Por ejemplo, la existencia de la conexión anómala a través del llamado haz de Kent (fig. 27-14) determina en el ECG un acortamiento del intervalo PR, y como la despolarización precoz del ventrículo se transmite por tejido miocárdico contráctil, cuya conducción es lenta, la primera parte de la onda R se ensancha, originando la llamada onda δ ; luego se despolariza el resto del ventrículo por la corriente que llega a través de la vía normal, completándose la onda R.

- **Fenómeno de la reentrada:** para comprenderlo se puede tomar como sustrato anatómico del mismo dos ramas terminales de la red subendocárdica de Purkinje (fig. 27-15). Si en condiciones patológicas se produce la coincidencia de una conducción lenta a través de la rama 1 y un bloqueo de la conducción en la rama 2, por hallarse sus células en período refractario, el impulso eléctrico que llega sólo puede ser con-

www.siempre-medicina.com

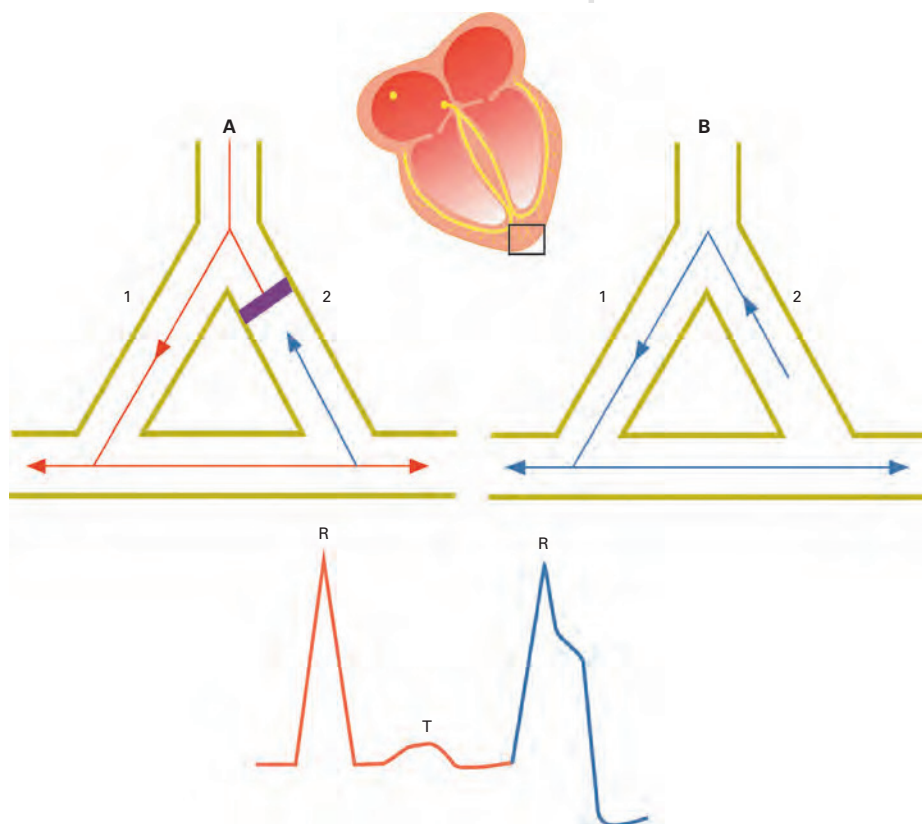


Figura 27-15 Fenómeno de la reentrada en una región del miocardio ventricular (recuadro). A) La conducción es lenta a través de la rama 1 de la red subendocárdica de Purkinje y está bloqueada en la rama 2, por lo que el impulso eléctrico sólo se conduce a través de la primera (color rojo), produciendo una onda R de despolarización ventricular. B) Como la rama 1 conduce lentamente, cuando el impulso llega por vía retrógrada a la rama 2 (color azul) ésta ya ha recuperado su excitabilidad y puede acceder de nuevo a la rama 1, provocando una nueva despolarización y la consiguiente onda R prematura.

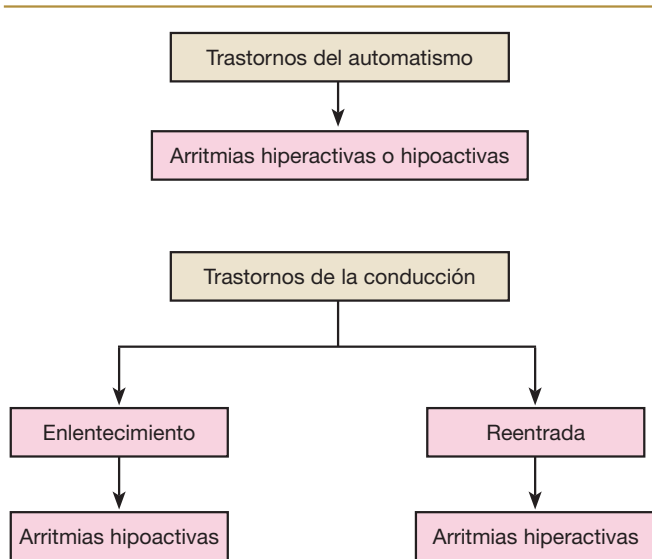


Figura 27-16 Clasificación y mecanismos generales de las arritmias cardíacas.

ducido a través de la primera, y la despolarización del miocardio contráctil adyacente contribuye a la génesis de la onda R del ECG (fig. 27-15 A). Sin embargo, como la rama 1 conduce lentamente, cuando el impulso llega por vía retrógrada a la rama 2 ésta ya ha recuperado su excitabilidad (fig. 27-15 B) y puede acceder otra vez a la rama 1, provocando así una nueva y prematura despolarización del miocardio y la consiguiente onda R. Por tanto, las condiciones electrofisiológicas que promueven la reentrada son: *a)* un circuito con *dos vías de conducción* del impul-

so; *b)* *conducción lenta* en una de ellas, y *c)* *bloqueo unidireccional* de la conducción en la otra. El foco de reentrada puede tener una localización única o múltiple, y cabe la posibilidad de que la reentrada se instaure de forma aislada, con lo que origina un único impulso, o bien de manera persistente durante un período de tiempo más o menos prolongado, generando impulsos sucesivos.

El nódulo auriculoventricular es una ubicación preferente del fenómeno, ya que, al estar formado por dos vías, una con conducción rápida y otra lenta, se establece la reentrada en cuanto la vía rápida se bloquea. La reentrada puede seguir también un trayecto extenso (*macrorreentrada*), como ocurre cuando un impulso que alcanza el ventrículo por la vía normal auriculoventricular reingresa en la aurícula a través de la vía accesoria anómala que comunica el miocardio ventricular y el auricular (v. anteriormente).

CLASIFICACIÓN

No hay una clasificación totalmente satisfactoria de las arritmias cardíacas. Teniendo en cuenta su forma de presentación, en la práctica clínica suelen diferenciarse dos grandes grupos:

- **Arritmias hiperactivas o taquiarritmias:** son aquellas en las que existe un aumento de la actividad eléctrica del corazón, lo que determina un aumento más o menos persistente de la frecuencia cardíaca.
- **Arritmias hipoactivas o bradiarritmias:** en ellas subyace un descenso de la actividad eléctrica del corazón, que se asocia generalmente con un enlentecimiento de la frecuencia cardíaca.

Tabla 27-1. Principales arritmias cardíacas y mecanismos que la generan

Mayor automatismo del nódulo sinusal			Taquicardia sinusal				
Menor automatismo del nódulo sinusal			Bradicardia sinusal				
			Pausa sinusal				
Foco ectópico	Foco único	Descarga aislada	Extrasistolia monotópica supraventricular o ventricular		Reentrada aislada	Foco único	Foco de reentrada
		Descarga persistente	Taquicardia supraventricular o ventricular Flúter auricular o ventricular		Reentrada persistente		
	Foco múltiple	Descarga aislada y alternante	Extrasistolia politópica supraventricular o ventricular		Reentrada aislada y alternante	Foco múltiple	
		Descarga persistente y simultánea	Fibrilación auricular o ventricular		Reentrada persistente y simultánea		
			Bloqueo sinoauricular Bloqueo auriculoventricular		Enlentecimiento de la conducción		

Como se sintetiza en la figura 27-16, el aumento o el descenso del automatismo son el mecanismo determinante de arritmias hiperactivas o hipoactivas, respectivamente; el enlentecimiento de la conducción causa arritmias hipoactivas, mientras que la conducción acelerada y, sobre todo, la reentrada originan arritmias hiperactivas. A modo de resumen, en la tabla 27-1 se indican las principales arritmias que se estudian a continuación, con sus mecanismos de producción correspondientes.

ARRITMIAS HIPERACTIVAS

Taquicardia sinusal

Se produce como consecuencia de un aumento del automatismo propio del nódulo sinusal, que determina una cadencia de generación de impulsos y una frecuencia cardíaca superior a 100 lat/min; en el ECG el único dato anormal es una menor distancia entre la onda T de un ciclo cardíaco y la onda P del ciclo siguiente.

Extrasistolia (fig. 27-17)

Las extrasístoles son contracciones suplementarias del corazón que se presentan antes de que tenga lugar la contracción normal, de ahí que también reciban la denominación de **latidos prematuros**. Cada extrasístole es la consecuencia del impulso eléctrico generado en un foco ectópico o, más a menudo, proveniente de un foco de reentrada. En el ECG las extrasístoles se anticipan a la secuencia P-QRS-T, propia del ritmo sinusal, y se siguen de una pausa denominada compensatoria.

Las características de las extrasístoles dependen del lugar donde se ha producido el impulso anormal. Las **extrasístoles supraventriculares** pueden generarse en la aurícula o en la unión auriculoventricular:

- **Extrasístole auricular:** se manifiesta por una onda P prematura seguida de un complejo QRS de características normales; la morfología de la onda P extrasistólica (no sinusal) difiere de la onda P sinusal, pero sigue siendo positiva, ya que el vector de despolarización de las aurículas se dirige en el sentido descendente normal.
- **Extrasístole de la unión auriculoventricular:** también se sigue de un complejo QRS de morfología normal porque el ventrículo se despolariza por las vías normales; la onda P generada por el impulso prematuro es negativa, dado que el vector de despolarización de las aurículas se dirige hacia arriba. Dicha onda P negativa puede inscribirse en el ECG antes o después del complejo QRS correspondiente (onda P anterógrada o retrógrada, respectivamente), dependiendo de que el impulso prematuro llegue primero a las aurículas o a los ventrículos; la onda P extrasistólica

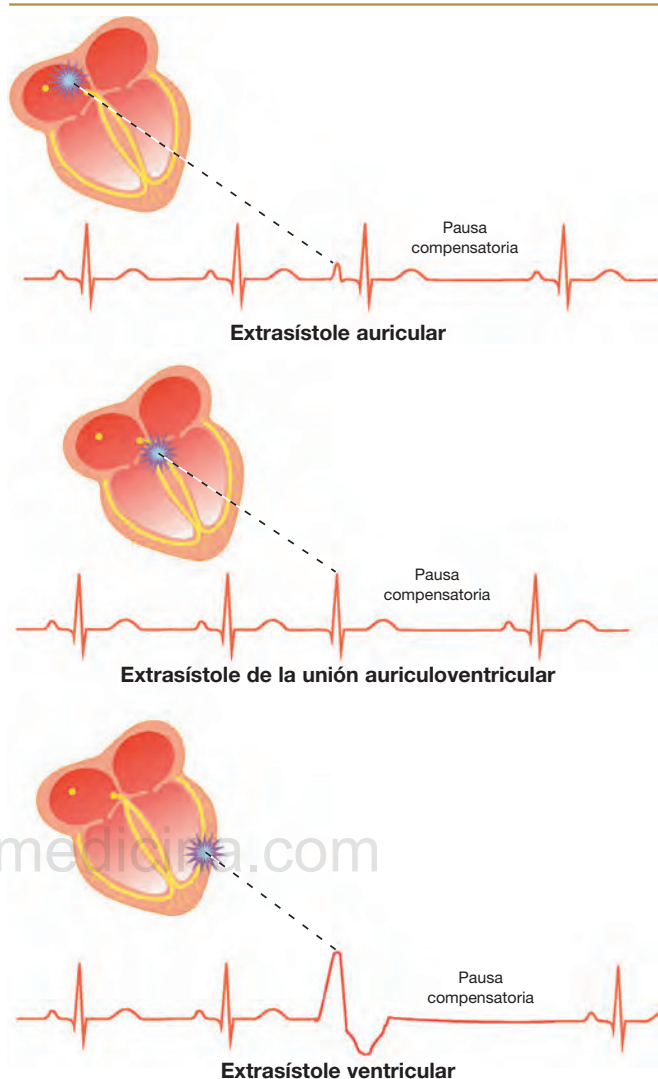


Figura 27-17 Extrasistolia.

no se detecta cuando coinciden la despolarización auricular y la ventricular, porque queda enmascarada por el complejo QRS (fig. 27-17).

Las **extrasístoles ventriculares** se originan en la pared ventricular y se reconocen en el ECG porque el complejo QRS prematuro es ancho sin estar precedido de onda P; el ensanchamiento del complejo QRS se explica porque el impulso extrasistólico generado en un ventrículo debe pasar al otro a través del miocardio contráctil, un tejido que conduce lentamente. No se ve la onda P porque queda enmascarada por el complejo QRS ancho.

Se denominan **extrasístoles monotópicas** las que tienen características morfológicas idénticas (extrasístoles monomórficas) porque surgen siempre de un mismo foco, mientras que las **extrasístoles politópicas** tienen una

morfología variable (extrasístoles polimórficas) por originarse en distintos focos auriculares o ventriculares. Asimismo, es posible que las extrasístoles se combinen regularmente con los latidos sinusales: recibe la denominación de bigeminismo la alternancia de un latido sinusal y una extrasístole; trigeminismo, la sucesión de dos latidos sinusales con una extrasístole, etc. Por último, en las extrasístoles supraventriculares la pausa compensatoria suele ser incompleta, lo que significa que la distancia entre la P sinusal del latido normal que precede a la extrasístole y la P del latido normal que la sigue es inferior al doble de un ciclo sinusal normal; ello es debido a que existe una des-

polarización del nódulo sinusal por parte de la propia extrasístole. Las extrasístoles ventriculares suelen tener una pausa compensatoria completa.

Taquicardia supraventricular y ventricular (fig. 27-18)

Generalmente ambos tipos de taquicardia se instauran de forma brusca, como consecuencia de la actividad persistente de un foco ectópico o por un fenómeno de reentrada repetitivo (éste es el principal mecanismo de la taquicardia supraventricular, por los motivos indicados anteriormente), con una frecuencia de emisión de

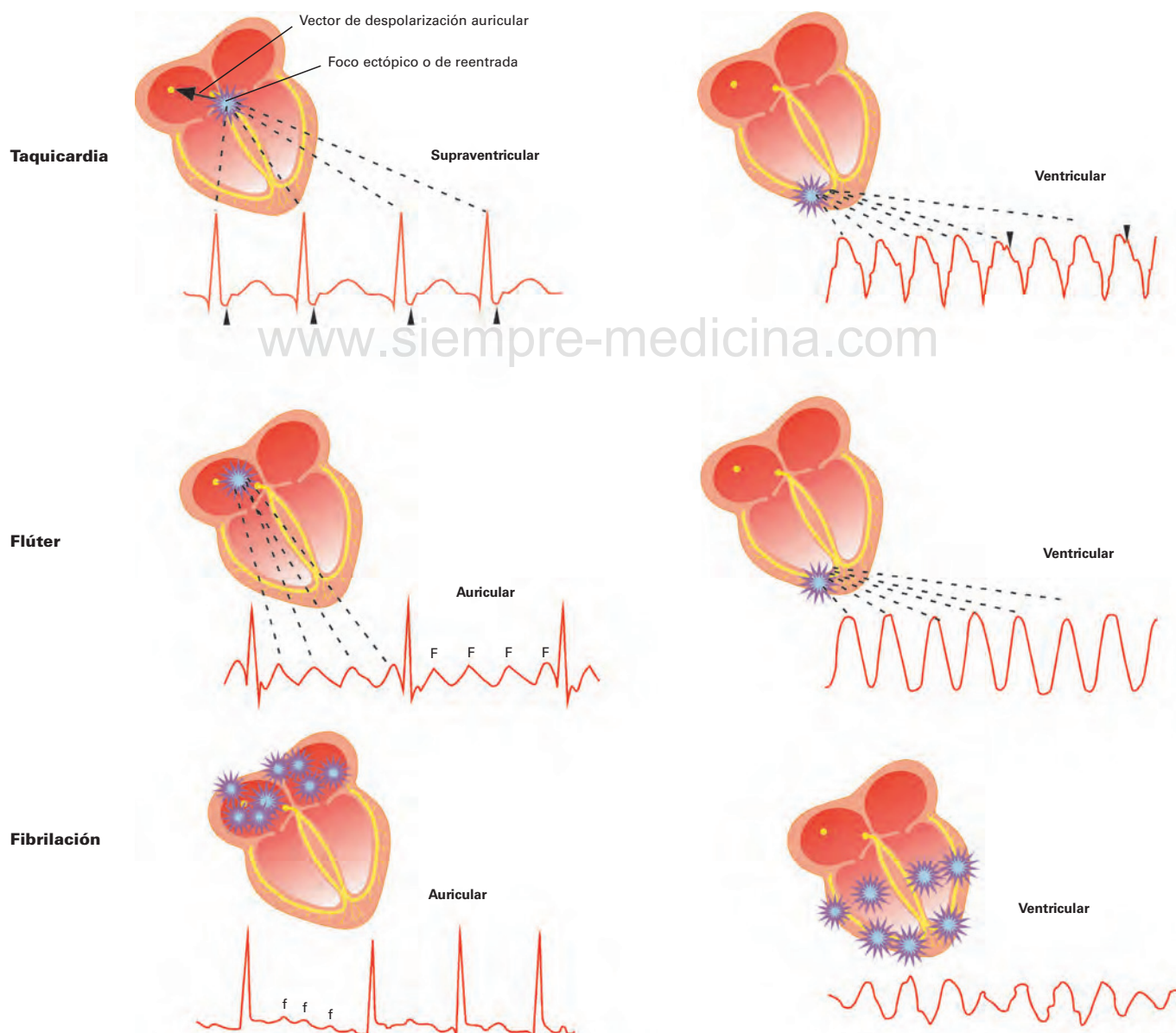


Figura 27-18 Taquicardia, flúter y fibrilación. En la taquicardia supraventricular las puntas de flecha señalan ondas P negativas retrógradas; en la taquicardia ventricular las puntas de flecha señalan ondas P sinusales (disociación auriculoventricular).

impulsos en ambos casos entre 120 y 250 lat/min. En otras palabras: estas taquicardias pueden considerarse como una *sucesión rápida y regular de extrasístoles supraventriculares o ventriculares*.

Siguiendo el mismo razonamiento empleado en la extrasistolia supraventricular, en la **taquicardia supraventricular** la onda P no sinusal puede ser positiva o negativa y, a su vez, la onda P negativa puede ser anterógrada, retrógrada o no visible por quedar escondida al superponerse el complejo QRS. Se conoce como *síndrome de Wolff-Parkinson-White* la taquicardia supraventricular secundaria a preexcitación por macrorreentrada a través del haz de Kent (v. fig. 27-14): los impulsos conducidos al ventrículo por vía normal acceden a la aurícula de forma retrógrada, a través de la vía accesoria; desde la aurícula se propagan otra vez al ventrículo por la vía normal, reingresando de nuevo en la aurícula; y así sucesivamente.

En la **taquicardia ventricular** los complejos QRS son anchos por la razón expuesta al referirse a la extrasistolia ventricular. Generalmente los impulsos anómalos ventriculares no atraviesan el nódulo auriculoventricular, por lo que las aurículas siguen despolarizándose a partir del nódulo sinusal, con un ritmo propio, independiente del ritmo ventricular, y una frecuencia inferior a la de éste; se establece así lo que se denomina *disociación auriculoventricular*, identificable en el ECG por la existencia de ondas P sinusales intercaladas entre los complejos QRS anchos. Si el impulso sinusal encuentra al nódulo auriculoventricular fuera de período refractario, es posible que active el ventrículo, inscribiéndose en medio de los complejos QRS anchos un complejo QRS normal que se conoce como *latido de captura* (porque es el resultado de la captura por parte del ventrículo del impulso de origen sinusal). La taquicardia ventricular puede ser monomórfica, lo que significa que todos los complejos QRS que la forman son iguales, o polimórfica, en la cual los complejos QRS cambian continuamente de morfología; la taquicardia ventricular más característica es la que se conoce como *torsade de pointes*, generada por pospotenciales y asociada con un alargamiento del intervalo QT.

Flúter o aleteo (fig. 27-18)

El **flúter auricular** se origina por un único foco, ya sea de reentrada o ectópico, localizado en la aurícula, que genera impulsos de forma regular y repetitiva a una frecuencia aproximada de 300 latidos auriculares por minuto. Se manifiesta en el ECG por una rápida sucesión de ondas de activación auricular, denominadas ondas F (de flúter), con una morfología llamada «en dientes de sierra» (rama ascendente casi vertical y descendente más oblicua). Debido al enlentecimiento fisiológico de la conducción auriculoventricular, no todos los impulsos auriculares acce-

den al ventrículo, siendo habitual la llamada conducción 2:1, lo que significa que por cada dos impulsos auriculares sólo uno pasa a los ventrículos, de forma que la frecuencia ventricular (y la cardíaca) es de 150 lat/min. Cuando la conducción auriculoventricular se enlentece más, el ritmo ventricular alcanza, por ejemplo, una frecuencia de 100 o 75 lat/min, lo que corresponde a una conducción 3:1 o 4:1, respectivamente.

En el **flúter ventricular** el foco ectópico o de reentrada se localiza en el ventrículo, donde descarga impulsos regulares a una frecuencia mayor de 250 lat/min; se identifica por un típico trazado electrocardiográfico de aspecto sinusoidal.

Fibrilación (fig. 27-18)

La **fibrilación auricular** es una de las arritmias cardíacas más frecuentes en la práctica clínica. Se produce porque el automatismo del nódulo sinusal está continuamente reemplazado por la actividad de múltiples focos auriculares ectópicos o de reentrada que actúan de forma simultánea, emitiendo impulsos a una frecuencia diferente entre unos y otros (es decir, existe una generación no sincronizada de los impulsos) y propagados en distintas direcciones. Cada impulso sólo consigue despolarizar una porción limitada del miocardio auricular, generando una onda de amplitud variable denominada «f» (de fibrilación), y el conjunto de todas las ondas f se manifiesta en el ECG por oscilaciones de la línea isoelectrónica, en sustitución de la onda P, a una frecuencia mayor de 400 por minuto. El nódulo auriculoventricular actúa como filtro de la elevada actividad eléctrica auricular, dejando pasar hacia los ventrículos sólo alguno de los múltiples impulsos eléctricos que recibe, y no necesariamente el mismo, de forma que la sucesión de los complejos QRS es totalmente irregular y la frecuencia cardíaca resultante es muy variable (*arritmia completa*).

El mecanismo eléctrico de la **fibrilación ventricular** es superponible al de la fibrilación auricular; es decir, la coexistencia de múltiples focos ectópicos o de reentrada localizados en el ventrículo, cada uno con una frecuencia de automatismo alta, que emiten impulsos de forma simultánea, despolarizando cada uno de ellos una pequeña zona del miocardio ventricular. La expresión electrocardiográfica son ondas de despolarización ventricular cuyos rasgos morfológicos varían constantemente, y que se suceden de forma rápida e irregular.

ARRITMIAS HIPOACTIVAS

Bradicardia sinusal

Es el resultado de un descenso del automatismo propio del nódulo sinusal, que genera impulsos con una frecuencia inferior a 60 lat/min; en el ECG el único dato patológi-

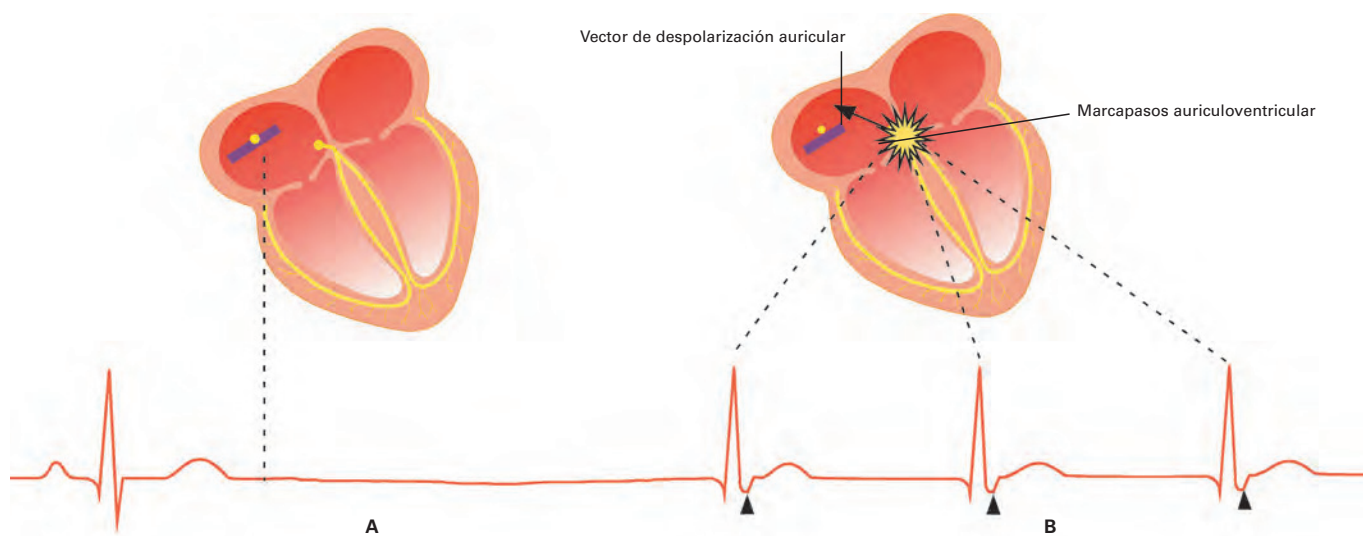


Figura 27-19 Pausa sinusal (A) y ritmo de escape de la unión auriculoventricular (B). Las puntas de flecha señalan ondas P negativas retrógradas.

co es una distancia mayor de lo normal entre la onda T de un ciclo cardíaco y la onda P del ciclo siguiente.

Disfunción intrínseca del nódulo sinusal

También denominada **enfermedad del seno**, la disfunción puede consistir y expresarse de diversas maneras:

- Descenso del automatismo del nódulo sinusal, que se manifiesta por *bradicardia sinusal*.
- Cese súbito del automatismo del nódulo sinusal: es conocido como *pausa sinusal*, de una duración variable; la secuencia P-QRS-T se sustituye por una línea temporalmente isoelectrica (fig. 27-19 A).
- Bloqueo de la conducción del impulso sinusal al tejido auricular o *bloqueo sinoauricular*: no se despolarizan las aurículas ni los ventrículos y, al igual que la pausa sinusal, se identifica por la presencia de una línea isoelectrica de duración variable.
- *Síndrome de bradicardia-taquicardia*: es la alternancia de alguna de las bradiarritmias citadas con ciertas taquiarritmias, como taquicardia auricular, fibrilación auricular y flúter auricular.

Cuando el cese del automatismo sinusal o el bloqueo sinoauricular tienen una duración excesiva, en tanto no se restablece el ritmo sinusal normal, toman el relevo como marcapasos del corazón la unión auriculoventricular o el tejido específico de los ventrículos. Cuando dicho marcapasos sólo interviene una vez antes de que se reanude la despolarización auricular surge el llamado *latido de escape*; una actividad más persistente del marcapasos origina el *ritmo de escape* (fig. 27-19 B). Siguiendo el mis-

mo razonamiento expresado al estudiar las extrasístoles, el escape de la unión auriculoventricular se identifica en el ECG por la presencia de complejos QRS normales y una eventual onda P invertida, anterógrada o retrógrada (fig. 27-19 B) o incluida en el complejo; y en el escape ventricular los complejos QRS son anchos. Cuando se establece un ritmo de escape su frecuencia será la correspondiente al automatismo de las estructuras que lo imponen (entre 40 y 60 lat/min en el ritmo de escape de la unión y entre 25 y 40 lat/min en el ritmo de escape ventricular).

Bloqueo auriculoventricular (fig. 27-20)

Es una arritmia debida al enlentecimiento de la conducción a los ventrículos del impulso originado en la aurícula. Hay que advertir que el término bloqueo se utiliza en un sentido amplio, incluyendo el mero retraso de la conducción auriculoventricular, su interrupción intermitente o su interrupción constante, por lo que se distinguen el bloqueo auriculoventricular de primero, segundo y tercer grado. El bloqueo puede localizarse en el nódulo auriculoventricular, el haz de His o sus dos ramas; para identificar el sitio concreto hay que registrar directamente el potencial eléctrico en el haz de His, previo cateterismo cardíaco. El bloqueo se califica de suprahisiano cuando se sitúa en el nódulo auriculoventricular, y de infrahisiano si se halla en las ramas del haz de His.

En el **bloqueo auriculoventricular de primer grado** sólo se produce un retraso de la conducción auriculoventricular; el ECG muestra ondas P sinusales seguidas siempre por un complejo QRS, pero con un intervalo PR superior a 0,20 s. El **bloqueo auriculoventricular de segundo grado** se caracteriza porque algunos impulsos

auriculares quedan bloqueados y no acceden a los ventrículos, de forma que en el ECG algunas ondas P no van seguidas del complejo QRS; se distinguen tres tipos de bloqueo auriculoventricular de segundo grado:

- **Tipo Mobitz I:** está caracterizado por la existencia de un *fenómeno de Wenckebach*, consistente en el enlentecimiento progresivo del tiempo de conducción auriculoventricular, hasta que un impulso queda interrumpido, repitiéndose de nuevo el fenómeno. En el ECG se traduce por un alargamiento

progresivo del intervalo PR, hasta que una onda P no se sigue de un complejo QRS.

- **Tipo Mobitz II:** falla ocasionalmente la conducción auriculoventricular, y por eso una onda P no se sigue de un complejo QRS; el intervalo PR suele ser normal.
- **Bloqueo de 2.º grado avanzado:** varias ondas P no van seguidas de complejo QRS.

El **bloqueo auriculoventricular de tercer grado**, también llamado **bloqueo auriculoventricular completo**, se caracteriza porque ninguno de los impulsos auriculares

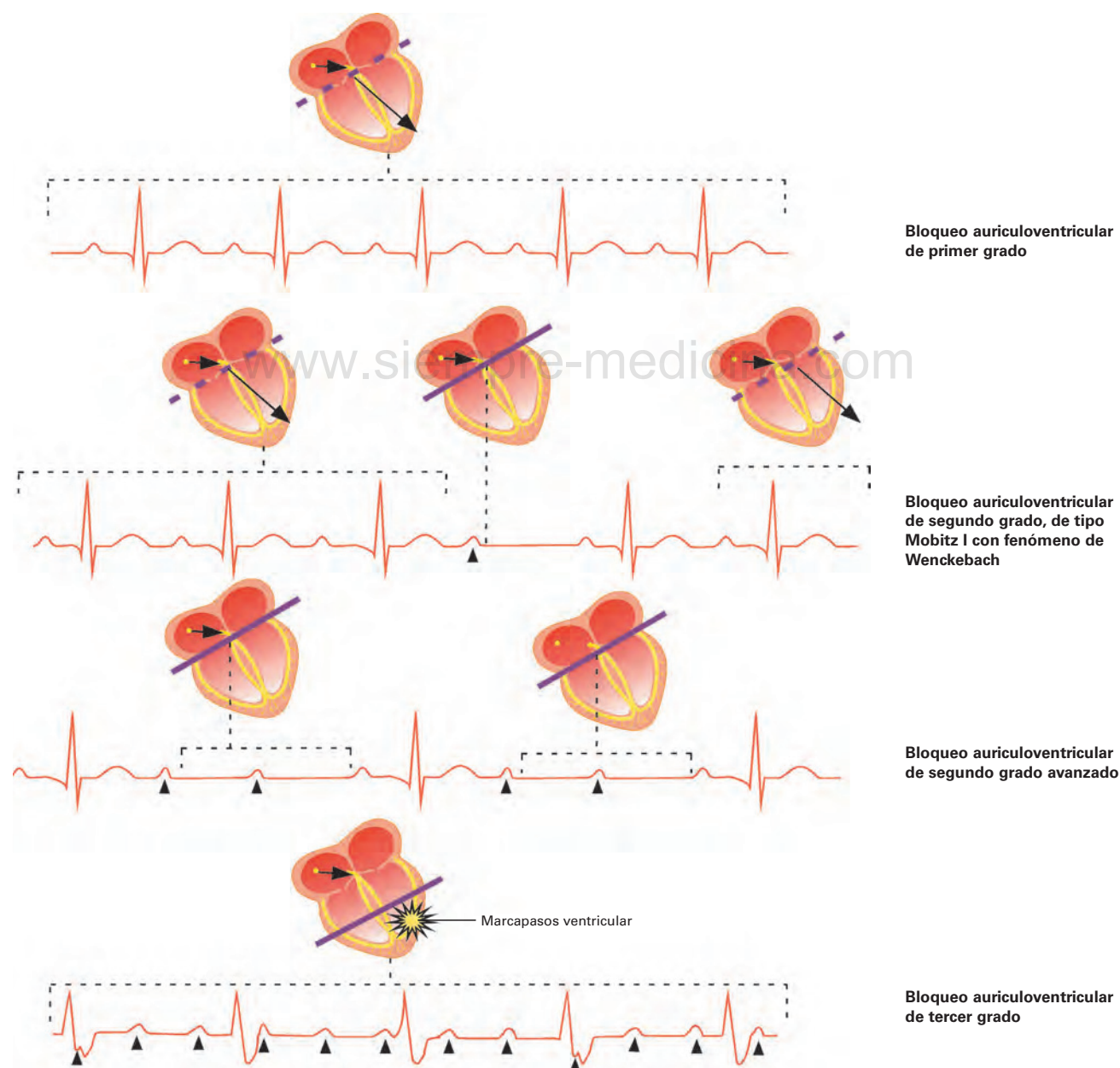


Figura 27-20 Bloqueo auriculoventricular. Las puntas de flecha señalan ondas P.

accede a los ventrículos, lo que propicia el establecimiento de un *ritmo de escape* de la unión auriculoventricular si el bloqueo reside en el nódulo auriculoventricular, o un ritmo de escape ventricular si se bloquean las dos ramas del haz de His. El ECG muestra ondas P a una frecuencia propia del ritmo sinusal, intercaladas entre complejos QRS cuyo ritmo es independiente del auricular (*disociación auriculoventricular*). Las características morfológicas y la frecuencia de los complejos QRS dependen de la localización del escape (v. anteriormente).

REPERCUSIONES FUNCIONALES

- **Cambios en la frecuencia cardíaca:** la taquicardia intensa (mayor de 150 latidos/min) y duradera, como acontece en las taquiarritmias, supone una reducción significativa de la duración de la diástole y del llenado ventricular diastólico, y de acuerdo con el mecanismo de Frank-Starling disminuye el volumen sistólico y el gasto cardíaco. En presencia de una cardiopatía, el volumen sistólico puede sufrir una reducción importante aunque la frecuencia cardíaca no alcance el valor antes citado. Las bradicardias intensas, aunque condicionan un mayor tiempo de llenado ventricular diastólico y el consiguiente aumento del volumen sistólico, pueden llegar a reducir el gasto cardíaco al bajar excesivamente la frecuencia.
- **Aumento de consumo de oxígeno por el miocardio:** es una repercusión de las taquiarritmias.
- **Pérdida de la contracción auricular o ventricular:** en la fibrilación auricular la sístole auricular está reemplazada constantemente por pequeñas contracciones segmentarias, carentes de eficacia hemodinámica; lo mismo ocurre, pero referido a los ventrículos, en la fibrilación ventricular, lo que supone la falta de bombeo del corazón (parada cardíaca).
- **Disociación auriculoventricular:** la aurícula se contrae, pero no contribuye al llenado de los ventrículos porque no precede de forma ordenada a la sístole ventricular y, además, en el momento de la contracción auricular la válvula auriculoventricular todavía está cerrada. La disociación auriculoventricular la producen la taquicardia supraventricular originada en la unión auriculoventricular, la taquicardia ventricular y el bloqueo auriculoventricular de tercer grado.

Manifestaciones

En la **anamnesis** uno de los síntomas más frecuentes de las arritmias cardíacas son las *palpitaciones*, una sensación consciente y molesta del latido cardíaco (a veces la sensación es de vuelco o salto del corazón), generalmente localizada en la región precordial, el cuello o el epigastrio; su presencia orienta hacia una posible arritmia hiperactiva.

Cualquiera de las arritmias cardíacas que reducen el gasto cardíaco puede condicionar una *insuficiencia cardíaca* o una isquemia cerebral difusa y el consiguiente *síncope*; con la denominación de *síndrome de Adams-Stokes-Morgagni* se designa al síncope provocado por un bloqueo auriculoventricular de tercer grado.

En pacientes con cardiopatía isquémica las taquiarritmias pueden desencadenar crisis de *angina de pecho* al aumentar el consumo de oxígeno por el miocardio. La fibrilación ventricular es el ritmo que se identifica en la mayor parte de los pacientes que sufren una *muerte súbita* por parada cardíaca.

Aunque la identificación de una arritmia cardíaca concreta requiere necesariamente la realización de un estudio electrocardiográfico, en la **exploración física** se detectan cambios en la frecuencia y en la regularidad de la cadencia de los latidos cardíacos percibidos al palpar el pulso arterial y al auscultar el corazón, así como determinados signos visibles al observar el pulso venoso yugular. Algunos ejemplos interesantes son:

- En la extrasistolia se percibe un latido cardíaco y una pulsación arterial anticipadas, seguidas de una pausa compensatoria hasta el latido siguiente.
- En la fibrilación auricular, como la frecuencia cardíaca es muy variable, a veces la duración de la diástole es tan corta que algunas contracciones ventriculares expulsan un volumen sistólico insuficiente para generar una onda pulsátil perceptible, de manera que el número de pulsaciones arteriales que se palpan es menor que el número de latidos que se auscultan (*déficit del pulso*).
- Cuando existe una disociación auriculoventricular la sangre auricular que se encuentra con la válvula tricúspide cerrada regurgita hacia las venas yugulares y las distiende, produciendo unas ondas *a* del pulso venoso yugular que se denominan «en cañón» debido a su prominencia (fig. 24-9). Precisamente, lo que se conoce como *signo «del croar de la rana»* consiste en la distensión rápida y regular de las venas yugulares, acompañada de palpitaciones en el cuello.

Teniendo en cuenta que las arritmias pueden ser paroxísticas y transitorias, no siempre es posible realizar un ECG en el momento en que aparecen. Por ello, cuando en la anamnesis se recoja alguno de los datos clínicos antes citados, será preciso recurrir a técnicas tales como el registro electrocardiográfico ambulatorio continuo durante 24-48 h, denominado *ECG de Holter* (que fue quien lo introdujo en cardiología), con el cual es posible detectar una eventual arritmia que se produzca durante ese período de tiempo. En determinadas circunstancias puede ser incluso necesario llevar a cabo un registro intracardíaco del sistema específico de conducción.

PUNTOS CLAVE

- Los gradientes de potencial entre distintas regiones de miocardio generan flujos de corriente, representados por un vector, que se propagan hasta la piel, donde son recogidas por electrodos exploradores colocados en las extremidades y la pared del tórax (derivaciones), obteniéndose un registro gráfico de la actividad eléctrica cardíaca, el ECG.
- Cuando el citado vector se dirige hacia un electrodo explorador de polaridad positiva, el electrocardiograma inscribe una deflexión por encima de la línea isoelectrica (onda «positiva»); si se aleja, la deflexión se sitúa por debajo de la línea isoelectrica (onda «negativa»); y cuando el vector y el electrodo forman un ángulo recto, la onda es positiva-negativa (bifásica).
- La onda P del ECG corresponde al vector de despolarización auricular normal, iniciada en el nódulo sinusal. El intervalo PR representa el tiempo de conducción a través del nódulo auriculoventricular. El complejo QRS resulta de la suma de tres vectores de despolarización ventricular: primer vector septal (onda Q), vector ventricular (onda R) y vector tardío (onda S). La onda T corresponde a la repolarización ventricular.
- Las derivaciones DII, DIII y aVF informan de los fenómenos eléctricos de la superficie inferior del corazón; V1-V4 exploran la superficie anterior del corazón y el tabique interventricular; DI, aVL, V5 y V6 exploran la superficie cardíaca lateral.
- El ritmo normal del ECG recibe la denominación de ritmo sinusal; es un ritmo regular, cada onda P va seguida de un complejo QRS, y la frecuencia de dichos complejos es de 60-100/min.
- Arritmia cardíaca: cualquier trastorno del ritmo cardíaco (frecuencia y regularidad de los latidos) resultante de una alteración del automatismo cardíaco o de la conducción de los impulsos eléctricos a través del corazón. Se identifica mediante el ECG.
- Foco ectópico: grupo de células del tejido específico que, en condiciones patológicas, desarrollan un automatismo superior al del nódulo sinusal, desplazándolo como marcapasos cardíaco. Fenómeno de reentrada: se produce cuando existe un circuito con dos vías de conducción del impulso eléctrico y en una de ellas la conducción es lenta mientras que en la otra existe un bloqueo unidireccional. Tanto el foco ectópico como el de reentrada pueden ser únicos o múltiples, auriculares o ventriculares, y pueden intervenir de forma aislada, generando un único impulso anómalo, o bien actuar durante un determinado período de tiempo, emitiendo impulsos anómalos sucesivos.
- Conducción acelerada o preexcitación: parte de los impulsos eléctricos auriculares se transmite directamente al ventrículo a través de vías anómalas accesorias que conectan dichas cavidades, despolarizando precozmente una porción ventricular.
- La descarga aislada de un único foco ectópico o de reentrada produce una extrasistolia monotópica supraventricular o ventricular; y si la descarga es persistente puede surgir una taquicardia supraventricular o ventricular o bien un flúter auricular o ventricular. La descarga aislada y alternante de varios focos ectópicos o de reentrada determina una extrasistolia politópica supraventricular o ventricular; y su descarga persistente y simultánea se traduce por una fibrilación auricular o ventricular.
- El enlentecimiento de la conducción puede manifestarse por bloqueo sinoauricular o auriculoventricular.

ATEROSCLEROSIS. ISQUEMIA MIOCARDICA

ATEROSCLEROSIS

Aterogénesis

Rotura de la placa de ateroma

ISQUEMIA MIOCARDICA

Repercusiones funcionales y estructurales

Manifestaciones

ATEROSCLEROSIS

La aterosclerosis se caracteriza por la acumulación en la capa íntima de las arterias de calibre grande y mediano de material lipídico y células (macrófagos, linfocitos T y células musculares lisas) que contribuyen a la formación de placas más o menos extensas (**placa de ateroma**) que estenosan la luz vascular y reducen las propiedades elásticas del vaso. El término arteriosclerosis suele usarse como sinónimo de aterosclerosis aunque, en realidad, sólo expresa de forma inespecífica la esclerosis, o endurecimiento, de las arterias.

ATEROGÉNESIS

Actualmente se considera que el mecanismo fundamental que origina la placa de ateroma (aterogénesis) consiste en una reacción inflamatoria vascular frente a diversos agentes lesivos conocidos genéricamente como **factores de riesgo cardiovascular**, entre los cuales destacan la hipercolesterolemia (a expensas de un incremento de las lipoproteínas de densidad baja o LDL), la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la obesidad y el tabaquismo. Y como en toda respuesta inflamatoria

(v. cap. 2), un hecho clave en la aterogénesis es la existencia de **disfunción endotelial**, término con el que se designa la alteración de las múltiples funciones reguladoras del endotelio (v. Función endotelial, cap. 24). Los citados factores de riesgo provocan disfunción endotelial de varias maneras: por acción de LDL oxidadas, en pacientes con hipercolesterolemia; por la sobrecarga de presión sobre los vasos provocada por hipertensión arterial; mediante productos finales de glucación avanzada generados en la diabetes mellitus; por mediación de citocinas proinflamatorias (adipocitocinas) secretadas por los adipocitos en la obesidad; y por la intervención de radicales libres presentes en el humo de la combustión del tabaco. La disfunción endotelial conlleva una serie de fenómenos conducentes al desarrollo de la placa de ateroma (fig. 28-1):

- Síntesis y liberación por las células endoteliales de moléculas de *quimiocinas*: atraen a monocitos y linfocitos T circulantes hacia el vaso afectado.
- *Expresión de moléculas de adhesión* en el endotelio vascular: propicia la adherencia al endotelio de las citadas células sanguíneas.
- *Aumento de la permeabilidad del vaso*: facilita la migración de monocitos y linfocitos T desde el endotelio hasta la íntima, así como la penetración de LDL circulantes en dicha capa vascular, donde son retenidas y sufren un proceso de oxidación que las convierte en LDL oxidadas. Éstas, a su vez, actúan sobre el endotelio, acentuando la disfunción endotelial. Es interesante destacar que las lipoproteínas de densidad alta (HDL) y el óxido nítrico protegen de la oxidación a las LDL. Por otra parte, los monocitos se diferencian en macrófagos que, al captar LDL oxidadas, se transforman en *células espumosas*, que se acumulan en la íntima configurando la llamada *estría grasa*, la lesión aterosclerótica más precoz. Tanto las LDL oxidadas como las citocinas de patrón T helper-1 (p. ej., IFN γ) secretadas por los linfocitos T presentes en la íntima activan los macrófagos y las células espumosas, esti-

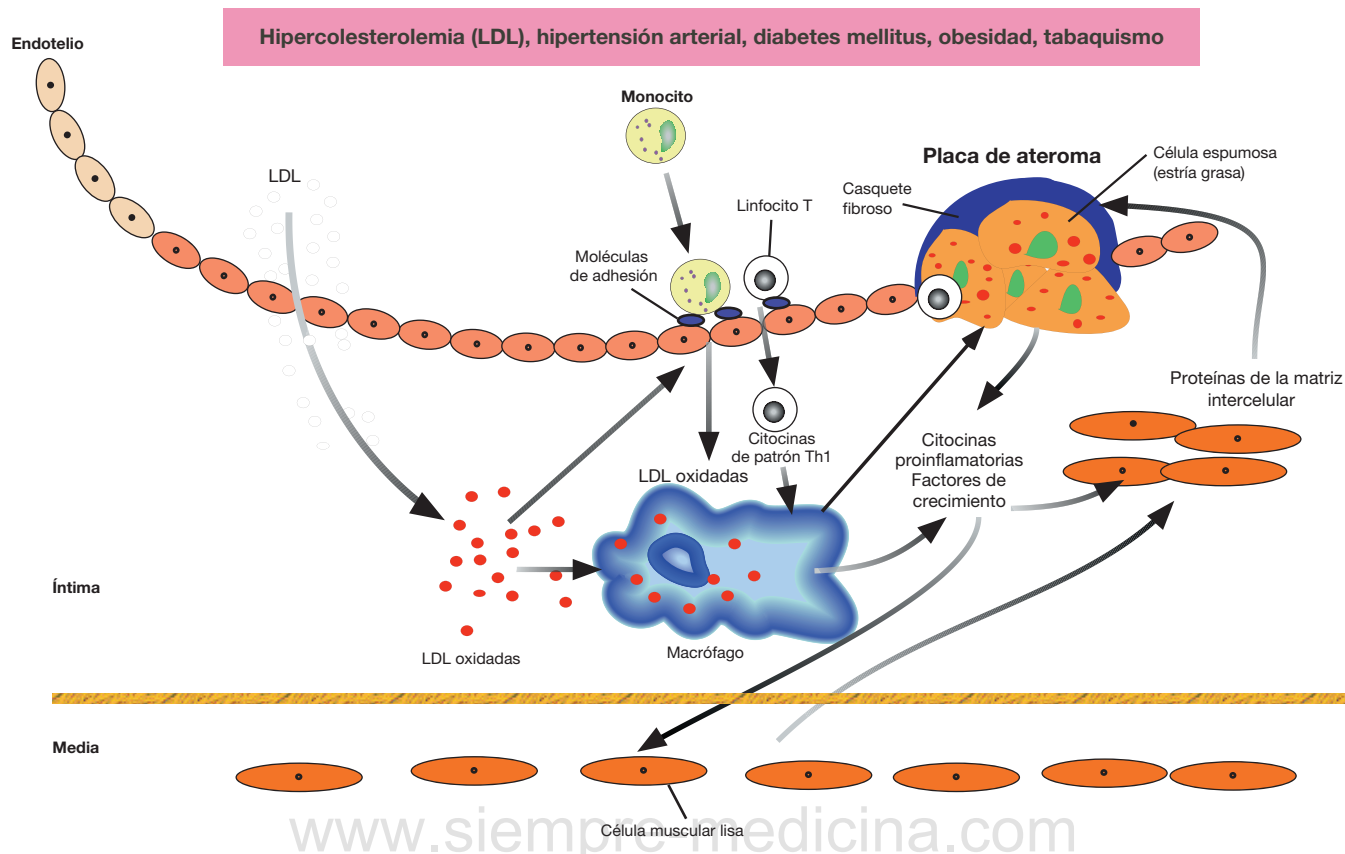


Figura 28-1

Representación simplificada de los fenómenos determinantes de la constitución de la placa de ateroma. La disfunción de una zona de endotelio vascular (células endoteliales más oscuras) propicia la expresión de moléculas de adhesión, con la consiguiente adherencia al endotelio de monocitos y linfocitos T, y aumenta la permeabilidad vascular, lo que permite el paso a la íntima de dichas células de la sangre así como lipoproteínas de baja densidad (LDL), que son oxidadas a ese nivel. Las LDL oxidadas provocan más disfunción endotelial; los monocitos se diferencian en macrófagos, que captan LDL oxidadas, y se transforman en células espumosas, cuya acumulación en la íntima forma la estria grasa. Las citocinas de patrón T helper 1 (Th 1) producidas por linfocitos T activan en los macrófagos y las células espumosas la síntesis de citocinas proinflamatorias y de factores de crecimiento; y éstos promueven tanto la proliferación y migración hacia la íntima de células musculares de la capa media del vaso como la producción por esas células de proteínas de la matriz intercelular, que forman el casquete fibroso de la placa de ateroma.

mulándoles para secretar citocinas proinflamatorias (IL-1 y TNF α), que intensifican aún más la disfunción endotelial, y factores de crecimiento, cuyo efecto se describe a continuación.

- **Proliferación y migración hacia la íntima de células musculares lisas** de la pared del vaso: además de la propia disfunción endotelial, también inducen proliferación y migración de células musculares ciertos factores de crecimiento; uno de ellos, el factor β transformante de crecimiento, induce, además, la secreción por las células musculares lisas presentes en la íntima de proteínas de la matriz intercelular (colágeno, elastina, proteoglucanos), constituyentes del *casquete fibroso* que recubre la placa de ateroma.
- **Riesgo de trombosis:** fracasan los diversos sistemas de inhibición de la hemostasia dependientes del endotelio (v. cap. 38).

ROTURA DE LA PLACA DE ATEROMA

La placa de ateroma se rompe por el casquete fibroso. Se denomina **placa de ateroma vulnerable** la que tiene más propensión a romperse, porque: *a)* se ha desarrollado recientemente (placa joven, con abundante contenido lipídico y casquete fibroso fino), y *b)* tiene una localización excéntrica en la luz del vaso, ya que en las placas excéntricas abundan macrófagos y linfocitos T que secretan factores inhibidores de la síntesis de proteínas de la matriz (p. ej., IFN γ producido por linfocitos T) y enzimas que degradan el tejido conjuntivo que forma el casquete (p. ej., metaloproteinasas secretadas por macrófagos y células espumosas).

La rotura de la placa de ateroma propicia la formación de un **trombo arterial** por dos 2 vías: *a)* lesión del endotelio y consiguiente activación de la adherencia y agregación plaquetarias y de la hemostasia se-

cundaria (v. cap 38), y *b*) exposición a la circulación sanguínea de material protrombótico contenido en la propia placa rota (p. ej., fragmentos de colágeno del casquete fibroso, promotores de la adhesión plaquetaria, y factor tisular, activador de la hemostasia secundaria, liberado desde los macrófagos y las células espumosas).

ISQUEMIA MIOCÁRDICA

Es un descenso de la perfusión (aporte de oxígeno y sustratos) necesaria para atender las necesidades metabólicas del miocardio; se trata, por tanto, de una insuficiencia circulatoria organoespecífica (v. cap. 25). La expresión **cardiopatía isquémica** es sinónimo de isquemia miocárdica. El mecanismo más relevante de la insuficiente perfusión miocárdica es la **reducción de la luz de las arterias coronarias**, ya que, de acuerdo con la formulación de la ley de Poiseuille (v. cap. 24), la reducción del radio del vaso constituye el factor que determina una mayor resistencia local al flujo sanguíneo. Aunque la reducción del calibre vascular puede ser debida a una elevada tensión intramiocárdica durante la sístole, como ocurre en la estenosis aórtica, tiene mucha más relevancia clínica la obliteración, más o menos im-

portante, de los vasos coronarios por alguna de las causas siguientes (fig. 28-2):

- **Estenosis orgánica:** la origina una placa de ateroma ubicada en las grandes arterias coronarias; es la causa más frecuente de isquemia miocárdica.
- **Estenosis funcional:** la produce un **vasoespasmo** (vasoconstricción pasajera) que puede afectar a las grandes arterias o a las arteriolas. En las **arterias coronarias** el vasoespasmo se localiza en arterias sanas o, más habitualmente, en vasos portadores de una placa de ateroma, en cuyo caso una parte de la pared vascular debe conservar su integridad estructural para poder contraerse; es decir, la placa de ateroma debe ser excéntrica, no circunferencial. No se conoce exactamente el mecanismo del vasoespasmo, pero podría intervenir una disfunción endotelial de los vasos coronarios, de tal forma que predominaría en el endotelio la síntesis de productos de acción vasoconstrictora (p. ej., endotelina) sobre la de sustancias vasodilatadoras (p. ej., óxido nítrico); las catecolaminas también pueden producir vasoespasmo coronario.

La disfunción endotelial se ha invocado para explicar la presencia de vasoconstricción localizada en **arteriolas sanas**, e incluso justifica la incapacidad

www.siempre-medicina.com

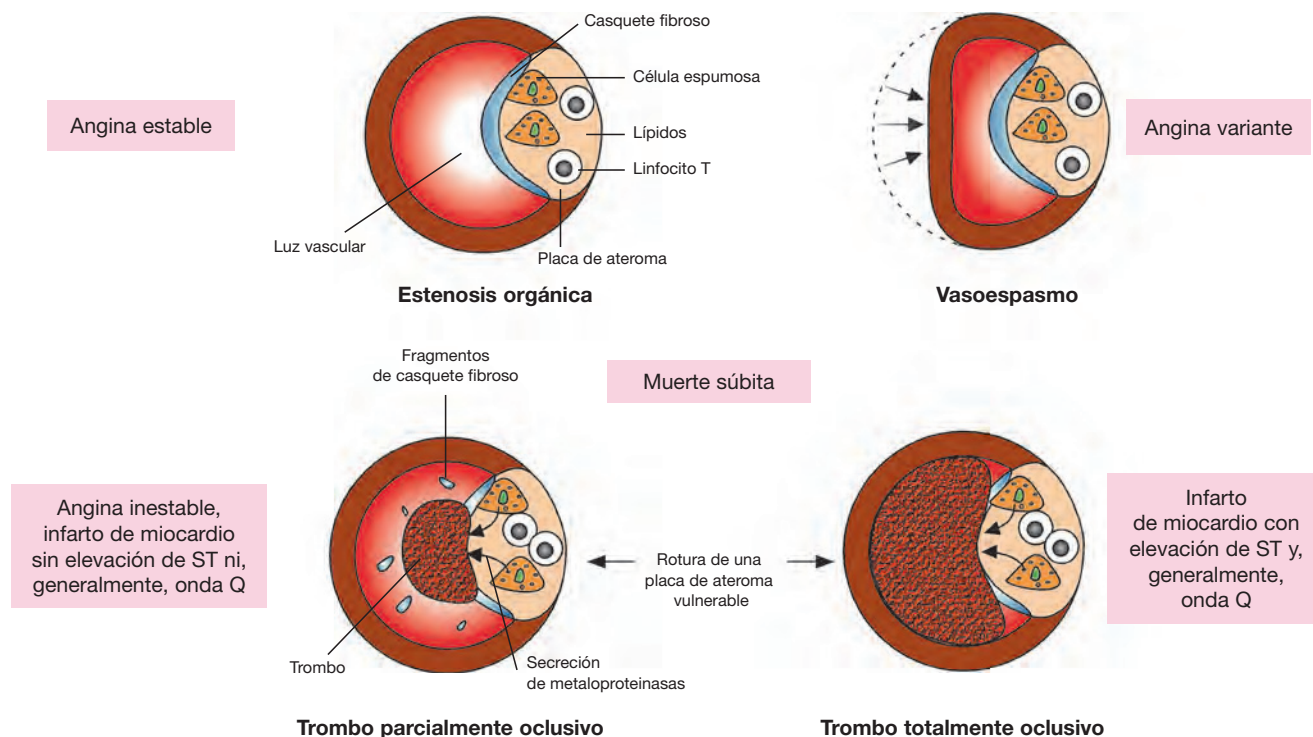


Figura 28-2 Correlación anatomoclínica de la isquemia miocárdica.

de las mismas para dilatarse cuando aumenta la demanda de oxígeno en el miocardio. Esta modalidad de isquemia miocárdica es también conocida como *angina microvascular* o *síndrome X*.

- **Oclusión arterial:** la produce un trombo desarrollado al romperse una placa de ateroma vulnerable asentada en la pared del vaso. Junto con los factores locales antes mencionados, intervienen en la rotura de la placa de ateroma coronaria otros factores generales, como la hipertensión arterial o el aumento excesivo de la frecuencia cardíaca o de la contractilidad del miocardio.

Además de la perfusión, en el miocardio también tiene trascendencia patológica un **aumento de la demanda de oxígeno**, sobre todo cuando coexiste con un descenso de aquélla; sus mecanismos son:

- **Incremento de la tensión intramiocárdica:** es lo que acontece en la sobrecarga de presión (p. ej., hipertensión arterial y estenosis aórtica) o de volumen.
- **Taquicardia intensa** (p. ej., taquiarritmia) o **aumento excesivo de la contractilidad** (p. ej., elevación de catecolaminas circulantes durante el ejercicio físico o las emociones).

REPERCUSIONES FUNCIONALES Y ESTRUCTURALES

Las repercusiones de la isquemia miocárdica sobre la función y la estructura cardíacas son, en gran parte, superponibles a las que se producen en cualquier situación de hipoxia isquémica (v. cap. 7), y dependen del grado de reducción de la luz vascular, del estado hemodinámico general, de la duración de la hipoxia y de la eficacia de la circulación colateral. No obstante, hay algunos aspectos particulares del tejido miocárdico isquémico:

- **Agotamiento de la reserva coronaria** (máxima capacidad de vasodilatación del lecho coronario ante un aumento de la demanda de oxígeno en el miocardio): en principio, un defecto de perfusión del miocardio puede llegar a compensarse mediante una vasodilatación autorregulada, por ejemplo, por la acumulación de metabolitos vasodilatadores, como la adenosina. Pero cuando la vasodilatación ya es muy intensa en condiciones basales, la reserva coronaria será insuficiente para compensar una demanda mayor de oxígeno.
- **Trastornos de la contractilidad:** la isquemia produce un descenso de la contractilidad del miocardio al disminuir el aporte de energía necesario para el funcionamiento de la bomba Na^+/K^+ ATPasa y de otros sistemas enzimáticos. Puede manifestarse por un

defecto de contracción sistólica de la región miocárdica isquémica (*hipocinesia* o *acinesia*) o incluso por una expansión de la misma durante la sístole (*discinesia*). Estos trastornos determinan un descenso significativo del gasto cardíaco y la correspondiente *insuficiencia cardíaca*. Cuando, además, se pierde masa contráctil de forma brusca, como ocurre en el infarto de miocardio, puede instaurarse un *shock cardiogénico*.

Si la isquemia ha sido transitoria (p. ej., vasoespasmo), la contractilidad puede persistir reducida durante algunos días a pesar de restablecerse una perfusión miocárdica adecuada; en estos casos se dice que el *miocardio está «aturdido»*. Otras veces, tras una fase de isquemia transitoria el miocardio se vuelve más resistente ante un nuevo episodio isquémico, gracias a un proceso de readaptación llamado *precondicionamiento isquémico*. Cuando la isquemia es crónica (estenosis orgánica) cabe la posibilidad de que los miocardiocitos con contractilidad reducida se adapten a la hipoxia y disminuya su demanda de oxígeno; se trataría, pues, de una respuesta cardíaca autoconservadora, lo que algunos llaman «*corazón inteligente*», para la cual, por similitud con los animales que hibernan, se ha introducido también el concepto de *miocardio «hibernado»*. Se desconoce el mecanismo de los fenómenos descritos, aunque quizá intervenga un aumento del contenido de calcio en el citosol del miocardiocito.

- **Reducción de la distensibilidad diastólica:** es la consecuencia de un descenso del aporte de la energía necesaria para el funcionamiento de las bombas $\text{Ca}^{2+}/\text{ATPasa}$, cuyos cometidos son expulsar el calcio intracelular hacia el exterior de la célula y restituirlo al retículo sarcoplásmico, propiciando así la relajación de las fibras miocárdicas durante la diástole. El descenso de la distensibilidad miocárdica dificulta el llenado ventricular diastólico y determina una *reducción del gasto cardíaco*.
- **Trastorno de las propiedades eléctricas:** el ya referido defecto de la bomba Na^+/K^+ ATPasa provoca cambios en los potenciales de reposo y de acción transmembrana de las células cardíacas, que se traducen por un aumento del automatismo cardíaco (desarrollo de *focos ectópicos*) y diversas alteraciones de la conducción (fenómenos de *reentrada*, *bloques de la conducción*) (v. cap. 27).
- **Necrosis (infarto):** lo más habitual es que afecte a la pared del ventrículo izquierdo. Las células del miocardio mueren de forma progresiva, empezando por las del subendocardio (*necrosis subendocárdica*), al ser las que en condiciones normales están peor irrigadas. Desde el subendocardio se establece un «*frente de necrosis*» que avanza hacia el epicardio y afecta finalmente a todo el espesor de la pared ventricular

(*necrosis transmural*). La necrosis miocárdica conlleva una pérdida de masa contráctil, que es sustituida por tejido fibroso; esta cicatriz se distiende por efecto de la presión intracavitaria y es el origen de una protrusión segmentaria de la pared del ventrículo llamada *aneurisma*. Cuando la necrosis se extiende hasta los músculos papilares éstos pueden romperse, produciéndose una *insuficiencia mitral aguda*; en ocasiones el infarto determina una *perforación cardíaca*, ya sea de la pared ventricular libre o del tabique interventricular.

MANIFESTACIONES (fig. 28-2)

- **Angina de pecho:** se diferencian tres tipos: *a) angina estable*, cuyo sustrato anatómico habitual es una placa de ateroma que estenosa la luz vascular; *b) angina variante* (o de Prinzmetal) debida a un vasoespasmio, asociado o no con una placa de ateroma, y *c) angina «inestable»*, producida habitualmente por un trombo que ocluye de forma parcial la luz del vaso.
- **Infarto de miocardio:** es el cuadro derivado de la oclusión coronaria causada por un trombo. Cuando la oclusión es completa la necrosis llega a ser transmural y el infarto se manifiesta en el ECG por una elevación del segmento ST, casi siempre acompañada por una onda Q (v. más adelante); en el infarto no transmural o subendocárdico, la oclusión es incompleta, el trombo es fundamentalmente plaquetario y cursa sin elevación del segmento ST ni, generalmente, onda Q.

En el concepto de **síndrome coronario agudo** se incluyen tanto la angina inestable como el infarto de miocardio. Se entiende por **isquemia silente** aquella que no se expresa por síntomas ni signos físicos, pero sí se acompaña de alteraciones electrocardiográficas características. La primera manifestación de la cardiopatía isquémica puede ser la **muerte súbita** del individuo.

Angina de pecho

La angina de pecho es un concepto exclusivamente clínico, definido por un *dolor torácico* de tipo visceral (v. cap. 59), que se atribuye a la estimulación de los nociceptores vasculares por metabolitos liberados en el tejido miocárdico isquémico (p. ej., adenosina y otros). Aunque las excepciones a la siguiente descripción son numerosas, lo típico es que las características del dolor sean:

- Corta duración (no más de 15-20 min), con aparición y desaparición graduales.
- Localización retroesternal (dolor «en corbata»): el enfermo la señala con la palma de la mano o el puño

cerrado, no con la punta de un dedo (los dolores torácicos «puntiformes» no suelen tener un origen coronario).

- Carácter constrictivo, acompañado de sensación de angustia.
- Dolor referido en uno o ambos hombros, que desciende por los brazos (más por el izquierdo) hasta las muñecas o incluso los dedos, y otras veces se dirige hacia el cuello y el maxilar inferior. En la angina de pecho estable el dolor aparece cuando, además del descenso del flujo producido por la estenosis coronaria, se incrementa la demanda de oxígeno en el miocardio, por ejemplo, en el ejercicio físico o las emociones; el dolor cede con el reposo o al administrar vasodilatadores, ya que estos fármacos reducen la resistencia periférica total y, por tanto, la poscarga cardíaca y el consumo de oxígeno por el miocardio. Por el contrario, en la angina inestable y en la angina variante de Prinzmetal hay dolor ya en reposo, porque subyace una oclusión de la luz vascular.

La confirmación del origen coronario del dolor es aportada por el **ECG** (fig. 28-3), que habitualmente sólo muestra cambios característicos durante la crisis de dolor: tanto en la angina de pecho estable como en la inestable lo más relevante es que el punto J del ECG se sitúa por debajo de la línea isoelectrica y, por ello, *desciende el segmento ST*; por el contrario, en la angina variante el segmento ST asciende. El ECG es, además, útil para localizar la topografía de la isquemia miocárdica, porque los cambios citados sólo se detectan en las derivaciones del ECG que «miran» hacia la región cardíaca afectada. La *prueba de esfuerzo*, consistente en realizar un esfuerzo físico estandarizado bajo monitorización electrocardiográfica, provoca un aumento del consumo de oxígeno por el miocardio, apareciendo cambios electrocardiográficos típicos o dolor con características de angina de pecho.

Infarto de miocardio

El síntoma de presentación más común también es el *dolor torácico*; tiene un carácter constrictivo, su localización es retroesternal, suele ser más intenso y prolongado (más de 30 min) que el de la angina de pecho, aparece generalmente estando el paciente en reposo, se acompaña de sensación de muerte inminente y no cede al administrar sustancias vasodilatadoras. La mayor incidencia de infarto de miocardio en las primeras horas del día obedece a que en ese momento el tono simpático (que contribuye a la rotura de la placa de ateroma) y la agregabilidad plaquetaria están elevados, mientras que la actividad fibrinolítica, capaz de destruir el trombo coronario, se halla descendida.

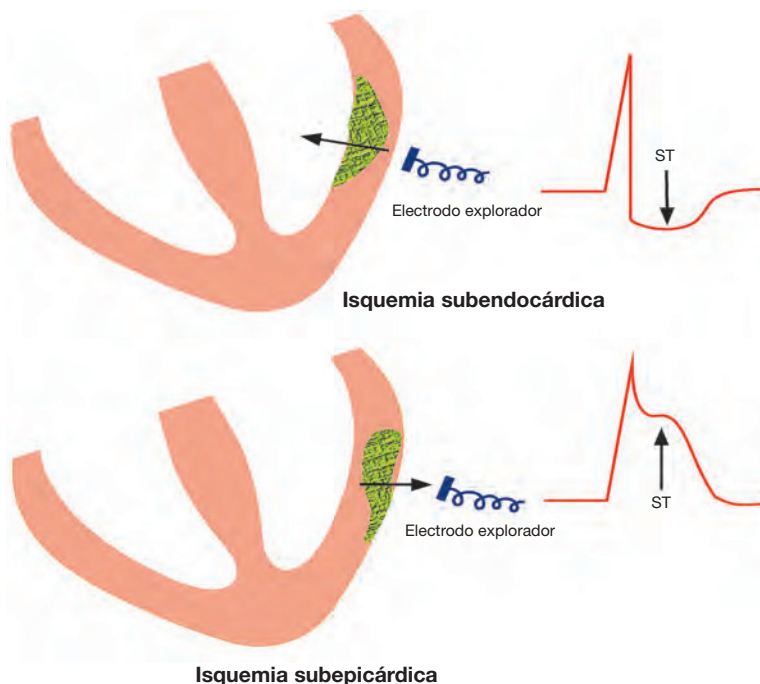


Figura 28-3

Electrocardiograma en la angina de pecho. Mientras que el segmento ST del ECG normal es isoelectrico porque en la fase 2 del potencial de acción transmembrana (PAT) todas las células miocárdicas alcanzan al mismo tiempo un potencial similar y, por tanto, no se generan corrientes eléctricas entre ellas, en la isquemia miocárdica el defecto del funcionamiento de las bombas iónicas de membrana lleva consigo una menor electronegatividad del potencial de reposo transmembrana y una menor amplitud y duración del PAT de las células mal irrigadas con respecto al de las células normales; a consecuencia de ello, se establecen gradientes de potencial entre la región isquémica y la normal, generándose flujos de corriente entre ambas zonas (corriente de lesión), representados por un vector y traducidos en el ECG por alteraciones del segmento ST. Así, en la angina de pecho la zona más afectada por la hipoxia es la subendocárdica, generándose un vector que se dirige hacia el endocardio; por consiguiente, en las derivaciones que miran hacia la zona isquémica se registra un descenso del segmento ST. En la angina variante ocurre un fenómeno de signo contrario: la isquemia es subepicárdica o transmural, y el vector de la corriente de lesión se dirige hacia el epicardio, produciendo un ascenso del segmento ST en las derivaciones que se observan en la región isquémica.

Junto con el dolor, pueden presentarse manifestaciones derivadas de la disfunción miocárdica que ocasiona la necrosis, fundamentalmente arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca o shock cardiogénico, así como insuficiencia mitral por necrosis y rotura de cuerdas tendinosas o músculos papilares. De todas formas, los síntomas del infarto de miocardio son muy variables y no guardan relación con la extensión de la necrosis.

Ciertas proteínas, conocidas como **marcadores biológicos de necrosis miocárdica**, se liberan a la sangre en grandes cantidades a partir del músculo cardíaco necrosado, aumentando sus niveles en el suero. Se determinan: a) proteínas enzimáticas, como la *creatincinasa*, cuya *isoforma MB* es muy específica del miocardio (valor normal: hasta 5 ng/ml), transaminasas (especialmente la alanina aminotransferasa) y lacticodeshidrogenasa, y b) proteínas estructurales, como las *troponinas I y T* cardiospecíficas y la mioglobina.

Asimismo, en el infarto de miocardio se suele constatar leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda, elevación de la velocidad de sedimentación globular y de las α -globulinas; se trata de alteraciones reactivas inespecíficas detectables siempre que existe un foco inflamatorio, en este caso asociado a la necrosis miocárdica.

Los **tres signos electrocardiográficos típicos del infarto de miocardio transmural** son (fig. 28-4): a) *onda Q* patológica, más ancha y profunda de lo normal, que indica la existencia de necrosis; b) *elevación del segmen-*

to ST, y c) *inversión de la onda T*. Como ya se indicado, cuando la necrosis no es transmural sino subendocárdica, lo habitual es que falte la onda Q y que no se eleve el segmento ST.

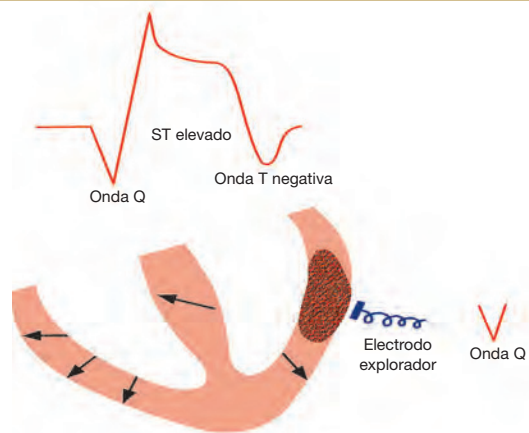


Figura 28-4

Electrocardiograma en el infarto de miocardio transmural. Al ser eléctricamente muda la zona de necrosis transmural del ventrículo izquierdo, el electrodo explorador recoge fundamentalmente vectores que se alejan de él, lo que determina una deflexión negativa en el ECG, que es la onda Q. Alrededor de la zona necrosada existe una zona isquémica transmural, que no produce necrosis, y es la determinante de nuevos flujos de corriente de lesión, cuyo vector se dirige al epicardio, produciendo un ascenso del ST (v. fig. 28-3). La inversión de la onda T correspondería a otra zona de tejido miocárdico isquémico localizado por fuera de la anterior, en la cual la corriente de repolarización discurre en un sentido contrario al normal.



PUNTOS CLAVE

- La aterosclerosis se caracteriza por la acumulación en la capa íntima de las arterias de calibre grande y mediano de material lipídico y células (macrófagos, linfocitos T y células musculares lisas), que contribuyen a la formación de placas más o menos extensas (*placas de ateroma*) que estensan la luz vascular y reducen las propiedades elásticas del vaso.
- Factores de riesgo cardiovascular: hipercolesterolemia (a expensas de un incremento de las lipoproteínas de densidad baja o LDL), hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad y tabaquismo.
- El hecho fundamental de la aterogénesis es la disfunción endotelial provocada por factores de riesgo cardiovascular; propicia el desarrollo de la placa de ateroma, como consecuencia de un incremento de la permeabilidad vascular (penetración en la íntima de LDL y células sanguíneas) y de la activación de macrófagos secretores de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento que promueven la proliferación y migración de células musculares de la pared del vaso.
- Isquemia miocárdica: reducción de la perfusión necesaria para atender las necesidades metabólicas del miocardio. Es sinónimo de cardiopatía isquémica.
- La principal causa de insuficiente perfusión miocárdica es la reducción de la luz de las arterias coronarias, por estenosis orgánica (placa de ateroma) o funcional (vasoespasmos) de grandes arterias coronarias, estenosis funcional de arteriolas (angina microvascular), y oclusión arterial por un trombo desarrollado al romperse una placa de ateroma vulnerable.
- El aumento de la demanda de oxígeno en el miocardio se debe a un aumento de la tensión miocárdica (sobrecarga de presión o volumen) y a un incremento excesivo de la frecuencia cardíaca o de la contractilidad.
- La isquemia miocárdica condiciona un agotamiento de la reserva coronaria, trastornos de la contractilidad, reducción de la distensibilidad diastólica, alteraciones de las propiedades eléctricas del corazón y necrosis (infarto).
- Miocardio «aturdido»: tras una isquemia miocárdica transitoria persiste durante algunos días el trastorno de la contractilidad, a pesar de restablecerse una perfusión miocárdica adecuada. Miocardio «hibernado»: en una isquemia miocárdica crónica los miocardiocitos con contractilidad reducida se acomodan a la hipoxia y disminuye su demanda de oxígeno («corazón inteligente»).
- La necrosis miocárdica (infarto) se establece de forma progresiva (frente de necrosis), empezando por el subendocardio y avanzando hacia el subepicardio, pudiendo afectar al final todo el grosor de la pared ventricular (necrosis transmural).
- Cuadros clínicos de isquemia miocárdica, con su correlación anatómica: *a*) angina de pecho estable (placa de ateroma que ocluye parcialmente la luz de un vaso coronario); *b*) angina variante (vasoespasmos asociados o no con una placa de ateroma); *c*) angina inestable (trombo que ocluye parcialmente la luz vascular); *d*) infarto de miocardio sin elevación del segmento ST ni, habitualmente, onda Q (oclusión coronaria incompleta y necrosis subendocárdica), y *e*) infarto de miocardio con elevación del segmento ST y, habitualmente, onda Q (oclusión coronaria completa y necrosis transmural).
- Síndrome coronario agudo: concepto que incluye la angina inestable y el infarto de miocardio. Isquemia silente: la que no se expresa por síntomas ni signos físicos, pero sí se acompaña de alteraciones electrocardiográficas características. La primera manifestación de la cardiopatía isquémica puede ser la muerte súbita del individuo.
- Angina de pecho: concepto exclusivamente clínico, definido por crisis de dolor torácico característico asociado habitualmente con un descenso del segmento ST del ECG.
- En el infarto de miocardio se detecta en el suero un aumento de los marcadores biológicos de necrosis miocárdica: isoforma MB de creatincinasa, troponina T, mioglobina y otros.

PATOLOGÍA DEL PERICARDIO

INFLAMACIÓN PERICÁRDICA

Manifestaciones

DERRAME PERICÁRDICO

Manifestaciones

NEUMOPERICARDIO

INFLAMACIÓN PERICÁRDICA

Entre sus causas, destaca la infección del pericardio (vímica, tuberculosa o de otro origen); en muchos casos no se identifica el origen (pericarditis aguda idiopática). Además del pericardio, puede afectarse la superficie del miocardio adyacente.

MANIFESTACIONES

Las principales manifestaciones de la inflamación pericárdica son:

- **Dolor torácico:** también conocido como dolor pericardítico, se origina al irritarse los receptores nociceptivos del pericardio parietal por mediadores químicos de la inflamación; es un dolor de tipo somático (v. cap. 59), localizado en el plano anterior del tórax, que aumenta con la inspiración, los cambios de postura y la tos, porque son circunstancias que movilizan el pericardio, y disminuye al inclinarse hacia delante. La irritación del nervio frénico, que contribuye a la inervación pericárdica, hace que el dolor se localice a veces en los hombros.

- **Roce o frote pericárdico:** está producido por la fricción de las dos hojas pericárdicas inflamadas.

En determinadas pericarditis (paradigma: la de origen tuberculoso) la inflamación se resuelve con una proliferación de tejido conjuntivo que engruesa el pericardio, fusiona sus dos hojas y, a veces, se calcifica. Todo ello convierte al pericardio en una envoltura rígida y gruesa del corazón, que dificulta su relajación ventricular diastólica (insuficiencia cardíaca diastólica), de ahí que se use el término **pericarditis constrictiva** para designar este proceso; sus manifestaciones más típicas son:

- **Ingurgitación yugular, hepatomegalia y signos de hipertensión portal** (v. cap. 18): se deben al estancamiento de sangre en el territorio venoso sistémico por la insuficiencia cardíaca diastólica que conlleva la constricción del miocardio.
- **Signo de Kussmaul:** consiste en el aumento inspiratorio de la ingurgitación yugular. Mientras que en condiciones normales la inspiración se acompaña de una disminución de la presión intratorácica, y esto determina un aumento del flujo de sangre que entra en el corazón y el consiguiente colapso de las venas yugulares, en la pericarditis constrictiva el corazón no puede acoger este hiperaflujo de sangre, intensificándose la ingurgitación yugular.
- **Calcificaciones pericárdicas:** se visualizan en la radiografía de tórax, sobre todo en una proyección lateral.
- Posible presencia de pulso arterial paradójico (v. más adelante).

Entre las **exploraciones complementarias**, es característico de la pericarditis una **elevación del segmento ST** en casi todas las derivaciones del ECG; este cambio electrocardiográfico se justifica porque la inflamación del miocardio adyacente crea una corriente de lesión subepicárdica generadora de un vector eléctrico dirigido desde el endocardio al epicardio.

DERRAME PERICÁRDICO

Es la acumulación de líquido en la cavidad pericárdica. Teniendo en cuenta las fuerzas de Starling que condicionan la dinámica de los fluidos (v. cap. 52), se deduce que los mecanismos potenciales del derrame pericárdico sean:

- **Aumento de la presión hidrostática en los capilares del pericardio:** es debido, por ejemplo, a congestión venosa sistémica (insuficiencia cardíaca) o a hiperhidratación.
- **Descenso de la presión oncótica del plasma:** como mecanismo aislado de derrame pericárdico, sólo tiene trascendencia en casos de hipoalbuminemia intensa (p. ej., en el síndrome nefrótico y en algunas formas de malnutrición proteicoenergética).
- **Mayor permeabilidad de los capilares pericárdicos:** suele ser el resultado de la acción de mediadores químicos liberados al inflamarse el pericardio; de hecho, la pericarditis es la causa más frecuente de derrame pericárdico. La permeabilidad capilar también se eleva cuando el pericardio está infiltrado por un tumor.
- **Defecto del drenaje linfático del pericardio:** es consecuencia de una lesión u obstrucción de los vasos linfáticos pericárdicos o del conducto torácico; el líquido pericárdico puede adoptar un aspecto lechoso, que le confiere la linfa vertida a la cavidad pericárdica (*quilo-pericardio*).

Si bien no tiene relación con las fuerzas de Starling, también hay que citar un tipo particular de derrame pericárdico, el **hemopericardio**, que consiste en la acumulación de sangre en la cavidad pericárdica como consecuencia, por ejemplo, de una lesión traumática de los vasos del pericardio o de la perforación de la pared del corazón o de la aorta.

MANIFESTACIONES

Cuando el volumen acumulado en la cavidad pericárdica aumenta de forma paulatina y su cuantía no es importante, la distensibilidad del pericardio permite que la presión intracavitaria no se eleve de forma significativa. Sin embargo, a medida que se incrementa el volumen de líquido, llega un momento en el cual pequeños nuevos aumentos de volumen elevan mucho la presión en la cavidad pericárdica; ésta también aumenta de forma significativa si la acumulación de volumen se produce de forma rápida, ya que, en esas condiciones, el pericardio no puede distenderse adecuadamente y adaptarse al exceso de volumen. Cuando la presión intrapericárdica alcanza valores similares o superiores a los de las cavidades cardíacas y a los de las venas que drenan en

ellas, la compresión que ejerce el derrame sobre el corazón impide el correcto llenado diastólico de éste (insuficiencia cardíaca diastólica). Por ello a esta situación se la denomina **taponamiento cardíaco**, y su expresión clínica es la siguiente:

- *Ingurgitación yugular y aumento de la presión venosa central.*
- Posibilidad de *shock obstructivo*.
- *Pulso arterial paradójico:* consiste en un importante descenso de la amplitud del pulso (e incluso desaparición de la onda pulsátil) durante la inspiración; este cambio también se produce en condiciones normales, aunque es poco intenso, de ahí que el término paradójico resulte equívoco. También se detecta el fenómeno midiendo el descenso que sufre la presión arterial sistólica durante la inspiración: en condiciones normales la reducción es de 10 mmHg como máximo, mientras que en el taponamiento cardíaco se supera ese límite. La explicación del pulso paradójico consiste en que, al aumentar en la inspiración el flujo de sangre a un corazón que no puede distenderse normalmente, la presión en el ventrículo derecho se eleva mucho y se produce un desplazamiento hacia la izquierda del tabique interventricular; la protrusión del tabique obstaculiza el llenado del ventrículo izquierdo y, por consiguiente, disminuye el volumen de sangre que se expulsa a la aorta, provocando así la caída de la presión arterial sistólica.
- Posibilidad de que aparezca el signo de Kussmaul (v. anteriormente).

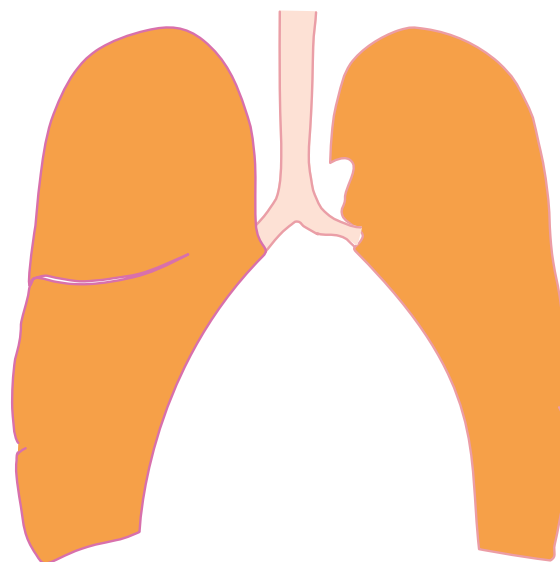


Figura 29-1 Cardiomegalia radiológica por derrame pericárdico.

En relación con las **exploraciones complementarias**, cuando el derrame pericárdico es importante la radiografía de tórax muestra una *cardiomegalia radiológica sin signos de congestión pulmonar pasiva* (fig. 29-1). Pero la mejor exploración incruenta para demostrar la presencia de derrame pericárdico es la ecocardiografía. Sólo en ocasiones está indicado el estudio directo del líquido obtenido por punción de la cavidad pericárdica (pericardiocentesis).

NEUMOPERICARDIO

Es la presencia de aire en el interior de la cavidad pericárdica, procedente, por ejemplo, del esófago, cuando existe una comunicación entre ambos. Se demuestra por la presencia de una línea radiológicamente hipodensa alrededor del corazón.

PUNTOS CLAVE

- En muchos casos no se identifica la causa de la inflamación del pericardio. Las manifestaciones de la pericarditis son dolor torácico, roce o frote pericárdico y elevación del segmento ST en casi todas las derivaciones del ECG.
- Pericarditis constrictiva: inflamación pericárdica (paradigma: la de origen tuberculoso) resuelta con una proliferación de tejido conjuntivo que transforma el pericardio en una envoltura rígida que dificulta la relajación ventricular diastólica. Se manifiesta por ingurgitación yugular, hepatomegalia y signos de hipertensión portal; la ingurgitación yugular se intensifica durante la inspiración (signo de Kussmaul).
- Derrame pericárdico: acumulación de líquido en la cavidad pericárdica. Sus mecanismos potenciales son: *a)* aumento de la presión hidrostática en los capilares del pericardio (congestión venosa sistémica); *b)* descenso de la presión oncótica del plasma (hipoalbuminemia intensa); *c)* mayor permeabilidad de los capilares pericárdicos (inflamación o tumor del pericardio), y *d)* defecto del drenaje linfático del pericardio. Hemopericardio y quilotórax son, respectivamente, la acumulación de sangre y de linfa en la cavidad pericárdica.
- Taponamiento cardíaco: situación en la cual el líquido acumulado en la cavidad pericárdica eleva la presión intrapericárdica hasta unos valores similares o superiores a los de las cavidades cardíacas y las venas que drenan en ellos, lo que impide el llenado diastólico normal (insuficiencia cardíaca diastólica). Sus manifestaciones son ingurgitación yugular, posibilidad de shock obstructivo, aparición de pulso arterial paradójico (importante descenso de la amplitud del pulso, e incluso desaparición de la onda pulsátil, durante la inspiración) y cardiomegalia sin signos de congestión pulmonar pasiva.
- Neumopericardio: presencia de aire en el interior de la cavidad pericárdica procedente, por ejemplo, de la luz esofágica, cuando existe una comunicación patológica entre ambas.

PATOLOGÍA DE LA PRESIÓN ARTERIAL

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Hipertensión arterial por reducción de la distensibilidad de las grandes arterias
 Hipertensión arterial por incremento del gasto cardíaco
 Hipertensión arterial por incremento del gasto cardíaco y de la resistencia periférica total
 Repercusiones funcionales y estructurales
 Manifestaciones

HIPOTENSIÓN ARTERIAL

Los valores normales de presión arterial (se entiende la presión arterial sistémica, cuyos determinantes se incluyen en la fig. 30-1) pueden modificarse tanto por exceso (**hipertensión arterial**) como por defecto (**hipotensión arterial**). Aunque la presión arterial no es más que una constante biológica, posee gran interés cuantificarla por cuanto su elevación persistente constituye un importante factor de riesgo para el desarrollo de lesiones cardiovasculares de consecuencias potencialmente mortales.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Es difícil establecer un límite preciso entre normotensión e hipertensión arterial debido a que los niveles de presión arterial varían con la edad, el sexo, la raza, el estado emocional, etc. Sin embargo, se ha convenido en definir la hipertensión arterial en el adulto como el hallazgo repetido de cifras de **presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o diastólica ≥ 90 mmHg**. Es posible detectar

una hipertensión arterial únicamente sistólica (hipertensión arterial sistólica aislada) o un incremento tanto de la presión sistólica como la diastólica. Antes de afirmar que el paciente es hipertenso hay que pensar en la posibilidad de lo que se denomina «**hipertensión arterial de bata blanca**», una situación caracterizada porque la presión arterial se halla elevada al medirla durante una consulta médica pero, sin embargo, es repetidamente normal cuando se determina en el medio habitual del

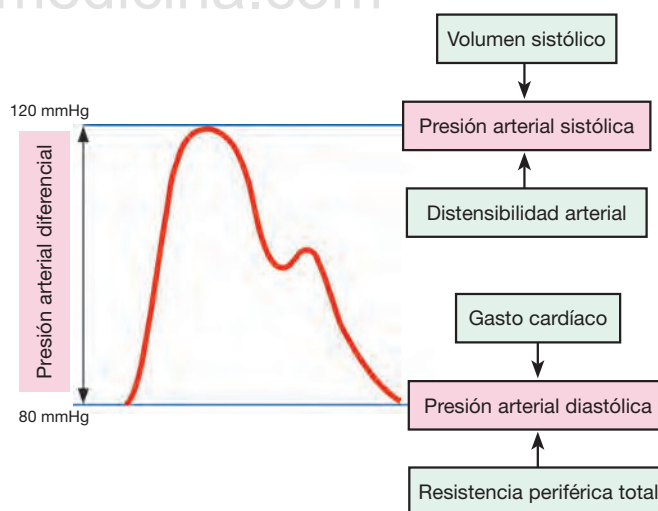


Figura 30-1

Determinantes de la presión arterial. La presión arterial se define como la fuerza que ejerce la sangre contenida en las arterias por unidad de superficie de su pared. La presión arterial sistólica (valor normal, alrededor de 120 mmHg) está relacionada directamente con la magnitud del volumen sistólico e inversamente con la distensibilidad arterial (cuanto mayor sea la distensibilidad, más cantidad de sangre podrá albergarse en los vasos sin que aumente la presión en su interior). La presión arterial diastólica (valor normal, alrededor de 80 mmHg) está determinada fundamentalmente por el gasto cardíaco y la resistencia periférica total. La diferencia entre el valor de la presión arterial sistólica y el de la diastólica es la presión arterial diferencial.

paciente, ya sea mediante métodos de automedida o con monitorización ambulatoria continua de la presión arterial durante 24 h; la hipertensión se atribuye al estrés y a la hipersecreción transitoria de catecolaminas que comporta la presencia de personal sanitario.

La mayoría de las veces no se encuentra una causa del ascenso de la presión arterial (**hipertensión arterial esencial**) aunque, en último término, podrían intervenir factores genéticos (herencia poligénica); cuando se halla el origen concreto se habla de **hipertensión arterial secundaria**.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL POR REDUCCIÓN DE LA DISTENSIBILIDAD DE LAS GRANDES ARTERIAS

El descenso de la distensibilidad de la aorta por aterosclerosis es la causa de un incremento exclusivo de la presión arterial sistólica (**hipertensión arterial sistólica aislada**), por lo que también aumenta la presión diferencial; es frecuente en individuos de edad avanzada.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL POR INCREMENTO DEL GASTO CARDÍACO

Su mecanismo puede ser una elevación exclusiva del volumen sistólico o bien un aumento tanto de éste como de la frecuencia cardíaca (fig. 30-2). El **incremento exclusivo del volumen sistólico** es producido por:

- **Aumento del volumen intravascular:** está presente en las *enfermedades parenquimatosas renales* (p. ej., glomerulonefritis) y en el *hiperaldosteronismo primario*; en el primer caso la volemia aumenta por la reducción del filtrado glomerular, y en el segundo por el incremento de reabsorción tubular hidrosalina vinculado al exceso de aldosterona. En algunos pacientes con hipertensión arterial esencial también subyace un aumento de volumen intravascular atribuido a una menor capacidad de excreción renal de sodio y agua, como consecuencia de un trastorno del fenómeno fisiológico denominado «natriuresis por presión» (v. cap. 32) o de la acción de un mineralocorticoide no identificado que, además, inhibiría la secreción de renina (*hipertensión arterial esencial con renina baja*).
- **Insuficiencia aórtica:** de acuerdo con el mecanismo de Frank-Starling, el aumento del volumen telediastólico debido a la regurgitación de sangre desde la aorta al ventrículo durante la diástole determina una elevación del volumen sistólico.

El **aumento de volumen sistólico y de la frecuencia cardíaca** tiene una causa característica, el *hipertiroidismo*.

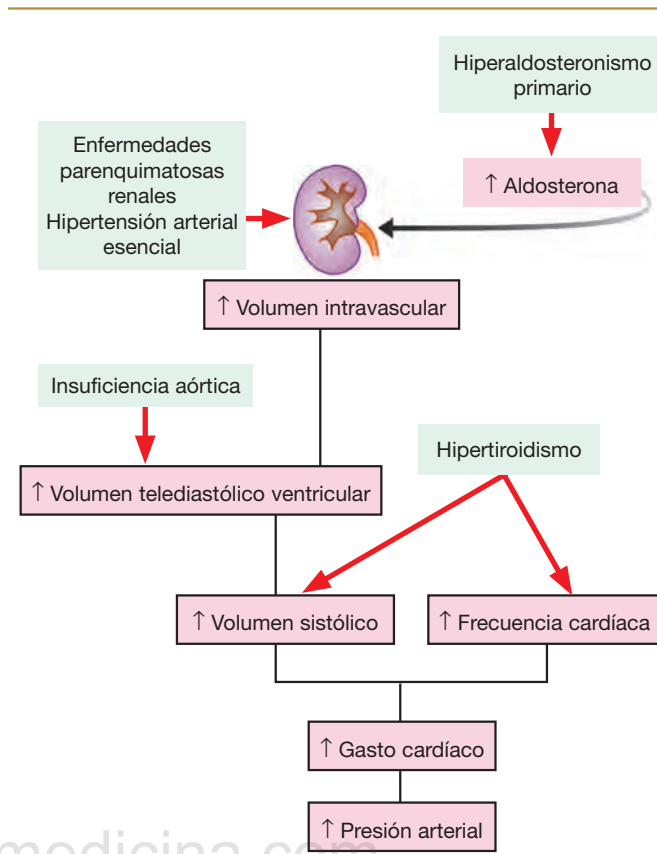


Figura 30-2 Hipertensión arterial por aumento del gasto cardíaco.

En todos los casos citados en este epígrafe es constante el ascenso de la presión arterial sistólica. Y por lo que se refiere al comportamiento de la presión arterial diastólica: a) se eleva cuando aumenta el volumen intravascular, ya que ello condiciona un incremento no sólo del gasto cardíaco sino también de la resistencia periférica total porque, en virtud de la autorregulación, las arteriolas se constriñen cuando aumenta el flujo sanguíneo que pasa por ellas, y b) desciende en el hipertiroidismo, por reducción de la resistencia periférica total debido a una vasodilatación arterial sistémica, y en la insuficiencia aórtica por la regurgitación de la sangre al corazón aumentando en ambos casos la presión arterial diferencial.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL POR INCREMENTO DEL GASTO CARDÍACO Y DE LA RESISTENCIA PERIFÉRICA TOTAL

La hipertensión arterial puede tener diversos orígenes (fig. 30-3):

- **Hipersecreción de catecolaminas:** la produce un tumor de la médula suprarrenal o *feocromocitoma*

(v. cap. 43); el exceso de catecolaminas aumenta la frecuencia y contractilidad cardíacas (elevación del gasto cardíaco) y la resistencia periférica total.

- **Hiperfunción glucocorticoidea:** es el hecho definitorio del denominado *síndrome de Cushing*; la hipertensión arterial se explica porque los glucocorticoides poseen actividad mineralocorticoidea, aumentando el volumen intravascular y el gasto cardíaco, y sensibilizan los vasos al efecto constrictor de las catecolaminas, elevando la resistencia periférica total.
- **Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:** se produce fundamentalmente en las siguientes circunstancias: *a) tumores renales que secretan renina de forma autónoma*, y *b) descenso de la repleción en la arteriola aferente del glomérulo*, como ocurre en la estenosis de la arteria renal (*hipertensión vascularrenal*) y en *enfermedades parenquimatosas renales*. En todos los casos aumenta tanto la secreción de angiotensina, que eleva la resistencia periférica total por su efecto vasoconstrictor, como la de aldosterona, que determina un aumento del volumen intravascular y del gasto cardíaco.

Una causa menos frecuente es la *coartación de la aorta*; se trata de una estenosis congénita de un segmento de la aorta, generalmente situado más allá del origen de la arteria subclavia. La hipertensión arterial se atribuye a dos factores: *a) activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona* debida al descenso de la presión de perfusión en las arteriolas aferentes al glomérulo, ya que las arterias renales reciben menos sangre al estar situadas más allá de la estenosis, y *b) acumulación de sangre en el territorio cefálico y en las extremidades superiores*.

Una serie de factores contribuyen a aumentar el gasto cardíaco y la resistencia periférica total en la **hipertensión arterial esencial**:

- **Hiperactividad simpática:** actuando sobre los receptores β -adrenérgicos, la hiperactividad simpática estimula el sistema renina-angiotensina-aldosterona (*hipertensión arterial con renina alta*).
- **Aumento de sodio en el interior de las fibras musculares lisas del vaso:** puede ser debido a un defecto intrínseco de la bomba Na^+/K^+ ATPasa o a una inhi-

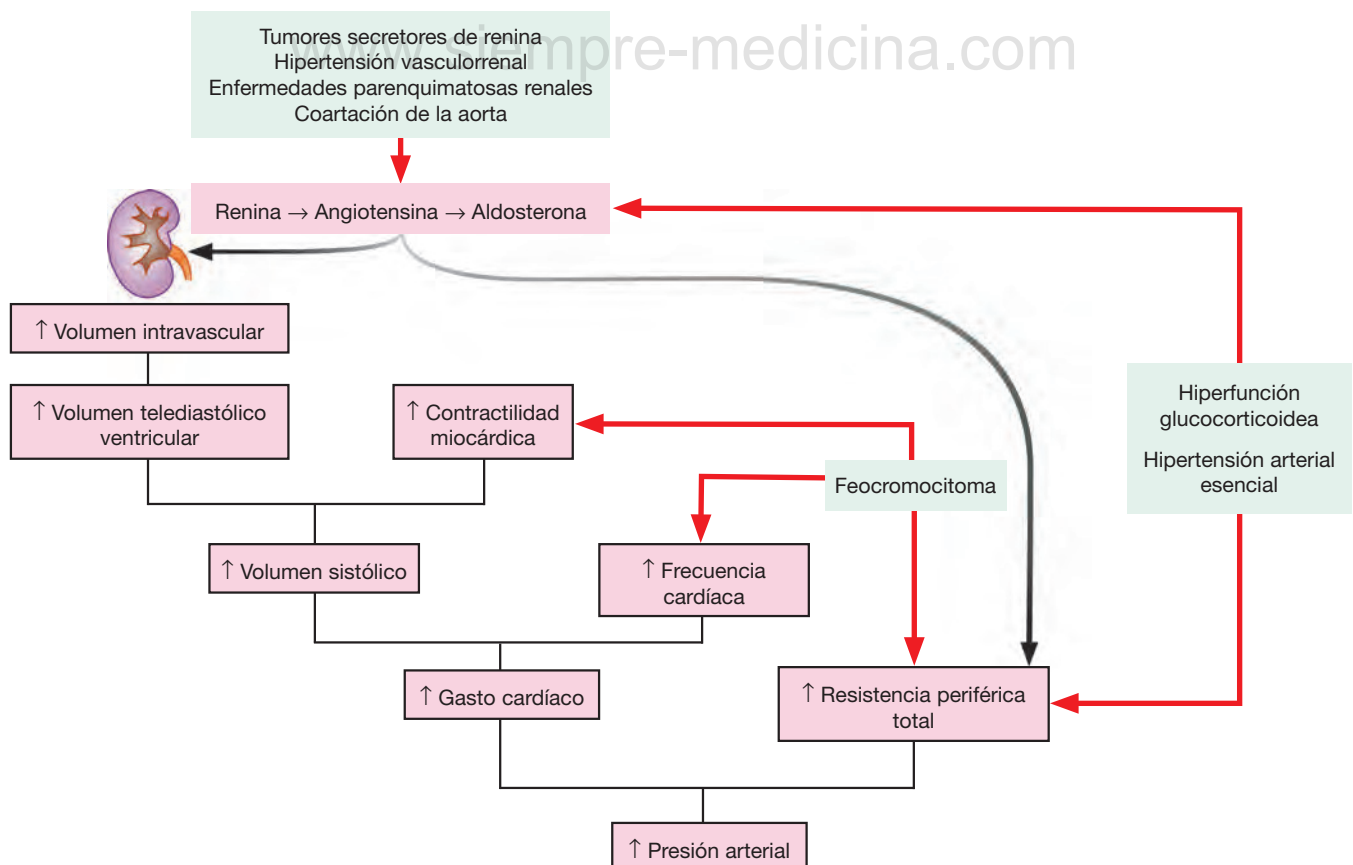


Figura 30-3 Hipertensión arterial por aumento del gasto cardíaco y de la resistencia periférica total.

bición de la misma por una sustancia de origen hipotalámico que actúa como la digital; es posible que estos trastornos tengan un origen genético. El exceso de sodio en el citosol de las fibras musculares lisas de la pared arteriolar propicia vasoconstricción porque: *a)* potencia el efecto constrictor de las catecolaminas y de la angiotensina II, y *b)* induce un aumento de calcio en el citosol, ya que, al disminuir el gradiente de concentración entre el sodio extracelular y el intracelular, se expulsa menos calcio al exterior de la célula mediante el contratransportador sodio/calcio. A la elevación del calcio intracelular también contribuye un descenso de actividad de la bomba Ca^{2+} ATPasa. El calcio se une a la calmodulina, y el complejo resultante promueve la interacción entre la actina y la miosina, con el consiguiente efecto vasoconstrictor.

- **Hiperinsulinismo y resistencia a la insulina:** el hiperinsulinismo propicia un aumento del volumen intravascular, al favorecer la reabsorción tubular de sodio y agua; además, ejerce un efecto vasoconstrictor, por elevar la concentración intracelular de calcio, y favorece la remodelación vascular (v. más adelante).

Todas las causas consideradas en este apartado son capaces de elevar tanto la presión arterial sistólica como la diastólica, dado que elevan el gasto cardíaco y la resistencia periférica total.

REPERCUSIONES FUNCIONALES Y ESTRUCTURALES

La hipertensión arterial determina una sobrecarga de presión al ventrículo izquierdo (aumento de la poscarga), y como mecanismo compensador se desarrolla una **remodelación cardíaca** consistente en *hipertrofia miocárdica concéntrica* (v. fig. 25-4).

La hipertensión arterial también impone una sobrecarga mecánica al endotelio vascular, con la consiguiente **disfunción endotelial**, entre cuyas consecuencias destacan:

- **Aumento de la permeabilidad vascular:** favorece el acceso a la pared de los vasos de: *a)* lipoproteínas de baja densidad, implicadas en el desarrollo de fenómenos inflamatorios que intervienen en la formación de la *placa de ateroma* (v. fig. 28-1); *b)* proteínas del plasma que, al degradarse, se transforman en una sustancia hialina (degeneración hialina o *lipohialinosis*) presente en vasos de pequeño calibre, lo que les confiere mayor fragilidad, y *c)* fibrinógeno y otras proteínas, cuyo acceso a la pared vascular tiene lugar en situaciones de elevación intensa y rápida de la presión arterial, dando lugar a una *necrosis fibrinoides* en vasos pequeños.

- **Expresión de moléculas de adhesión en el endotelio vascular:** propicia la adherencia al mismo de leucocitos implicados en los fenómenos inflamatorios de la aterosclerosis.
- **Vasoconstricción arteriolar:** es debida al predominio de los factores endoteliales vasoconstrictores (endotelina, tromboxano A_2 , angiotensina II) sobre los vasodilatadores (óxido nítrico); la vasoconstricción eleva la resistencia periférica total, por lo que contribuye al mantenimiento y progresión de la hipertensión arterial.
- **Remodelación vascular:** consiste en la proliferación de células musculares lisas y de fibroblastos productores de colágeno; reduce el calibre vascular y aumenta la resistencia periférica total.

Finalmente, el efecto mecánico de la hipertensión arterial promueve la aparición de dilataciones de la pared de pequeños vasos de la circulación cerebral (arterias perforantes), denominadas *microaneurismas* de Charcot y Bouchard, que son zonas propensas a romperse.

MANIFESTACIONES

Por sí misma, la elevación de la presión arterial no produce manifestaciones clínicas específicas; la cefalea es el síntoma que más comúnmente se le atribuye, pero en general sólo tiene relación con hipertensión arterial cuando el aumento de la presión es muy intenso. *Lo más frecuente es que la hipertensión arterial sea asintomática* y desconocida por el paciente hasta el momento en que se presentan síntomas y signos derivados de las repercusiones estructurales que induce la hipertensión. Entre dichas manifestaciones destacan las cardíacas, las renales (nótese que una nefropatía puede ser tanto causa como consecuencia de la HTA) y las del sistema nervioso central; se concretan en los siguientes síndromes:

- **Insuficiencia cardíaca:** aunque la sobrecarga de presión determina una hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, ciertos factores humorales, como la angiotensina II, favorecen la apoptosis de los miocardiocitos, y las fibras miocárdicas se van sustituyendo paulatinamente por fibras colágenas, posiblemente por efecto de la aldosterona; todo ello conduce a un deterioro progresivo de la función contráctil miocárdica. Además, la disminución de la distensibilidad miocárdica vinculada a la hipertrofia conlleva el desarrollo de insuficiencia cardíaca diastólica.
- **Isquemia miocárdica:** contribuyen a ella un descenso de la perfusión del miocardio por reducción del flujo coronario (su origen son placas de ateroma y remodelación en vasos coronarios, vascularización insuficiente del músculo cardíaco hipertrofiado y aumento de la poscarga) y por un mayor consumo de

oxígeno en el miocardio derivado del incremento de la poscarga.

- **Insuficiencia renal:** en el riñón la degeneración hialina afecta, en particular, a la arteriola aferente del glomérulo (*nefroangiosclerosis*), en la que produce un engrosamiento de su pared, reduciendo así su calibre y determinando isquemia renal y el consiguiente descenso del filtrado glomerular. También contribuyen a reducir el filtrado otros factores vinculados a la disfunción del endotelio glomerular (p. ej., vasoconstricción arteriolar), así como la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El dato más precoz de nefroangiosclerosis es la microalbuminuria (v. cap. 32).
- **Síndromes neurovasculares:** se incluyen la hemorragia y el infarto cerebrales y la encefalopatía hipertensiva. La *hemorragia cerebral* es la consecuencia de la rotura de arterias de pequeño calibre, que son más frágiles por presentar una degeneración hialina y porque en su pared existen microaneurismas propensos a romperse. Los denominados *síndromes lacunares* son la expresión clínica de infartos cerebrales de dimensiones muy reducidas, también llamados infartos lacunares, cuyo origen es la oclusión de arterias de pequeño calibre debido al engrosamiento de la pared vascular que produce la lipohialinosis o a la presencia de placas de microateroma. Por el contrario, el *infarto cerebral extenso* es secundario a la oclusión de un vaso de mayor calibre, generalmente extracraneal, por un trombo desarrollado sobre una placa de ateroma. La *encefalopatía hipertensiva* se observa cuando la elevación de la presión arterial es muy intensa, sobrepasándose la capacidad de autorregulación del flujo sanguíneo en el territorio cerebral; en consecuencia, se produce un aumento importante del flujo y de la presión hidrostática capilar, extravasándose plasma al espacio intersticial (edema cerebral), lo que determina un síndrome de hipertensión intracraneal.

La **hipertensión arterial acelerada o «maligna»** es una situación en la que se intensifican de forma rápida y progresiva los valores previos de la presión arterial, y esto condiciona una grave afectación renal (p. ej., insuficiencia renal aguda), cardíaca y neurológica (encefalopatía hipertensiva) y el desarrollo de necrosis fibrinoide en los vasos sanguíneos.

La **exploración del fondo de ojo** tiene interés para valorar la repercusión vascular de la hipertensión arterial, dado que la retina es el único tejido en el que pueden examinarse directamente las arterias y arteriolas. Las arteriolas aparecen distorsionadas o con un calibre disminuido como consecuencia del incremento de espesor de su pared, y asimismo comprimen las venas cuando se entrecruzan con ellas (*signo de cruce arteriovenoso*). Debido a la excesiva presión existente en el interior de los vasos, puede producirse la rotura de los mismos y la aparición de hemorragias retinianas, así como la extravasación de líquido intravascular, con «exudados» retinianos o edema de la papila óptica.

HIPOTENSIÓN ARTERIAL

Aunque los rangos de normalidad de la presión arterial son muy variables, se considera hipotensión una **presión arterial sistólica menor de 80 mmHg o diastólica menor de 50 mmHg**.

La hipotensión arterial puede ser consecuencia de un **descenso del gasto cardíaco o de la resistencia periférica total**. Así, por ejemplo, en la estenosis aórtica el gasto disminuye al descender el volumen sistólico; en la insuficiencia suprarrenal se produce un descenso del volumen intravascular y de la resistencia periférica total. La *hipotensión ortostática* se estudia en el capítulo 60, al ser su causa más característica una disfunción del sistema nervioso autónomo (disautonomía) que altera el reflejo barorreceptor. No obstante, la hipotensión ortostática también tiene otras causas, entre las que destaca la hipovolemia intensa; en este caso el reflejo barorreceptor funciona con normalidad pero su activación es insuficiente para mantener una presión arterial normal en posición ortostática y, a diferencia de la disautonomía, la hipotensión se acompaña de taquicardia refleja.

A menudo, la hipotensión arterial se detecta en ausencia de una enfermedad subyacente, en cuyo caso se califica de *hipotensión arterial esencial*.

La hipotensión arterial puede ser completamente asintomática, como ocurre en la forma esencial; no obstante, ocasionalmente disminuye la presión de perfusión tisular global, lo que determina una isquemia encefálica difusa, manifestada por visión borrosa, mareo e incluso *síncope*.

PUNTOS CLAVE

- La presión arterial sistólica o máxima está en relación directa con el volumen sistólico y en relación inversa con la distensibilidad de las grandes arterias. La presión arterial diastólica o mínima está determinada por el gasto cardíaco y la resistencia periférica total. La diferencia entre el valor de la presión arterial sistólica y el de la diastólica es la presión arterial diferencial.
- Hipertensión arterial: hallazgo repetido de cifras de presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o diastólica ≥ 90 mmHg. Se habla de hipertensión arterial secundaria o hipertensión arterial esencial (la más frecuente), según pueda establecerse o no, respectivamente, su causa concreta.
- Hipertensión arterial de bata blanca: la presión arterial se halla elevada al medirla durante una consulta médica, pero sin embargo es repetidamente normal cuando se determina en el medio habitual del paciente (automedida de la presión arterial o monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 h).
- La elevación exclusiva de la presión arterial sistólica (hipertensión arterial sistólica aislada) obedece a un descenso de la distensibilidad de la aorta.
- Las causas de hipertensión arterial secundaria por incremento del gasto cardíaco son enfermedades que elevan el volumen intravascular (nefropatías, hiperaldosteronismo primario), exclusivamente el volumen telediastólico ventricular (insuficiencia aórtica) o bien el volumen sistólico y la frecuencia cardíaca (hipertiroidismo).
- Las causas de hipertensión arterial secundaria por aumento del gasto cardíaco y de la resistencia periférica total son el exceso de función de catecolaminas (feocromocitoma), de glucocorticoides y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (hipertensión vascularrenal).
- En la hipertensión arterial esencial intervienen tanto un incremento del gasto cardíaco, como un aumento de la resistencia periférica total. Entre otros factores, se ha implicado una hiperactividad del simpático, hiperinsulinismo y trastornos del manejo intracelular del sodio y del calcio.
- La hipertensión arterial determina una sobrecarga de presión al ventrículo izquierdo, con la consiguiente hipertrofia miocárdica concéntrica, y una sobrecarga de presión al endotelio vascular, que propicia disfunción endotelial, la cual, entre otras consecuencias, provoca una degeneración hialina o lipohialinosis de los vasos de pequeño calibre, y el desarrollo de fenómenos inflamatorios que culminan en la constitución de la placa de ateroma.
- Entre las repercusiones orgánicas de la hipertensión, destacan las cardíacas, las renales y las del sistema nervioso central.

PATOLOGÍA VASCULAR PERIFÉRICA

INSUFICIENCIA ARTERIAL

Insuficiencia arterial aguda
Insuficiencia arterial crónica
Manifestaciones

TRASTORNOS DEL DRENAJE VENOSO

Síndrome de la vena cava superior
Síndrome de la vena cava inferior
Insuficiencia venosa aguda
de las extremidades
Insuficiencia venosa crónica
de las extremidades

TRASTORNOS DEL DRENAJE LINFÁTICO

Bajo la denominación general de patología vascular periférica se engloban los trastornos del sistema vascular extracardíaco; la patología de la circulación coronaria se trata en el capítulo 28.

INSUFICIENCIA ARTERIAL

Es la incapacidad de un sistema arterial concreto para aportar a los tejidos que irriga una perfusión suficiente (aporte de oxígeno y sustratos) para atender sus necesidades metabólicas. Se trata, pues, de una **insuficiencia circulatoria organoespecífica**, determinante de isquemia localizada. El origen más frecuente es la reducción del calibre de las arterias que irrigan el tejido en cuestión, ya que ello es lo que más aumenta la resistencia

local al flujo sanguíneo, de acuerdo con la formulación de la ley de Poiseuille (v. cap. 24).

INSUFICIENCIA ARTERIAL AGUDA

Sus causas pueden ser orgánicas o funcionales. Entre las causas orgánicas, la más común es la obliteración de una arteria de calibre grande o mediano por:

- **Trombosis arterial:** el trombo se ubica habitualmente sobre una placa de ateroma rota (v. cap. 28).
- **Embolia arterial:** es la obstrucción brusca de una arteria por la impactación de un émbolo (fragmento de trombo o de otro material) cuyo tamaño es mayor que el calibre del vaso al cual ocluye. El émbolo puede haberse desprendido de otra arteria (*embolia arterioarterial*) o provenir de las cavidades izquierdas del corazón (*cardioembolia*). Excepcionalmente la embolia arterial es producida por un trombo formado en el sistema venoso, que accede a la circulación arterial sistémica pasando a través de un defecto del tabique cardíaco, por ejemplo, el agujero oval (*embolia paradójica*).

Una posibilidad menos común de insuficiencia arterial aguda, pero digna de mención por su trascendencia clínica, es la *disección aórtica*. Consiste en el desgarro súbito de la capa íntima de la arteria, lo que abre una vía a través de la cual penetra la sangre en la pared del vaso, separando la íntima de las otras dos capas; de esta forma, la colección de sangre intramural reduce la luz vascular. Predisponen a la disección las lesiones degenerativas de la pared aórtica (p. ej., aterosclerosis o la llamada necrosis quística de la capa media); también puede disecarse un aneurisma de la aorta, que es una dilatación de la pared arterial producida por una desestructuración de la misma (p. ej., degeneración quística de la capa media).

La arteriopatía funcional consiste en un **vasoespasmo** o vasoconstricción pasajera, de arterias grandes y medianas o de arteriolas.

INSUFICIENCIA ARTERIAL CRÓNICA

Con mucho, la causa más habitual de insuficiencia arterial crónica es la **aterosclerosis** y la correspondiente *placa de ateroma* que estenosa la luz del vaso y reduce sus propiedades elásticas. En el capítulo 28 se expone el proceso de aterogénesis, sus condicionantes (factores de riesgo) y sus complicaciones. Dado que la aterosclerosis es un proceso sistémico, es frecuente la coexistencia de lesiones en vasos de localizaciones diversas (p. ej., corazón, sistema nervioso central y extremidades).

MANIFESTACIONES

Las manifestaciones fundamentales de la insuficiencia arterial aguda o crónica son las correspondientes a la isquemia de los tejidos afectados. Las manifestaciones de la isquemia miocárdica, intestinal, renal y del sistema nervioso central se estudian en otros capítulos. Aquí se describen las de la isquemia de las extremidades.

Isquemia aguda de las extremidades

Se diferencian dos situaciones: *a)* isquemia aguda de toda o gran parte de una extremidad (síndrome de isquemia aguda extensa), producida fundamentalmente por una trombosis o embolia arterial, y *b)* isquemia aguda de la región distal de los dedos de las manos o los pies (lo que se conoce como acrosíndrome), cuyo mecanismo principal es un vasoespasmo de las arteriolas digitales.

El **síndrome de isquemia aguda extensa** es mucho más habitual en los miembros inferiores que en los superiores, y está constituido por una serie de signos y síntomas presentes en la extremidad afectada:

- *Dolor súbito e intenso* (dolor de tipo visceral, v. cap. 59).
- *Palidez y frialdad*: expresan el defecto del flujo; la hipoxia también da lugar a un ligero tinte cianótico de la extremidad.
- *Trastornos sensitivos* (parestesias e hipoestesia) y *motores* (debilidad muscular): son consecuencia de la isquemia de los nervios periféricos.
- *Ausencia de pulso arterial*, a partir del nivel de la obstrucción.
- *Necrosis tisular (gangrena)*: aparece cuando la isquemia es persistente.

El ejemplo clínico más relevante de **acrosíndrome** es el denominado *fenómeno de Raynaud*, caracterizado por episodios agudos y transitorios en los cuales los dedos afectados muestran los siguientes cambios en la coloración de sus extremos distales: *a)* inicialmente palidez debida a vasoconstricción arteriolar; *b)* una segunda fase de cianosis, por hipoxia isquémica, y *c)* al final en-

rojecimiento, por dilatación arteriolar reactiva. Es característico que la crisis esté desencadenada por la exposición al frío y, a veces, por emociones. El fenómeno de Raynaud puede presentarse sin causa alguna que lo justifique (fenómeno de Raynaud idiopático) o asociado con determinadas situaciones (p. ej., enfermedades autoinmunes del tejido conjuntivo, crioglobulinemia).

Isquemia crónica de las extremidades

Las manifestaciones dependen del grado de estenosis, que se va intensificando a medida que progresa la aterosclerosis, y de la capacidad de la circulación colateral para compensar el descenso del flujo sanguíneo que aquella produce. Por eso es clásico sistematizar los signos y los síntomas en cuatro estadios:

- **Estadio 1 (asintomático)**: tan sólo se detecta una disminución o abolición de los pulsos de las arterias situadas por debajo de la estenosis, y puede auscultarse un soplo en la región vascular estenosada; la ecografía Doppler demuestra la alteración del flujo a través del vaso estenótico. Estos signos se intensifican en los estadios siguientes.
- **Estadio 2 (claudicación intermitente)**: se caracteriza por la aparición durante la marcha de un dolor súbito e intenso en la extremidad afectada, que obliga al paciente a detenerse tras recorrer una determinada distancia; en reposo el dolor desaparece de forma espontánea, pero cuando se reemprende la marcha aparece de nuevo tras recorrer la misma distancia. La claudicación intermitente indica que sólo existe isquemia durante el ejercicio, que es cuando aumenta la demanda de oxígeno para la contracción muscular.
- **Estadio 3 (dolor en reposo)**: la isquemia ya está presente en esa situación; el dolor disminuye en posición declive, puesto que la acción de la fuerza de la gravedad propicia un mayor flujo sanguíneo en la extremidad afectada. Asimismo, la piel está pálida y fría.
- **Estadio 4 (trastornos tróficos)**: se produce la pérdida de vello, alteraciones ungueales y úlceras cutáneas y, finalmente, necrosis de los tejidos (gangrena), empezando por los dedos de la extremidad afectada.

TRASTORNOS DEL DRENAJE VENOSO

Están causados por:

- **Trombosis venosa** (v. cap. 38) o un **obstáculo extrínseco** que comprime las venas.
- **Defecto de los sistemas valvulares**, que impide el reflujo de sangre hacia las extremidades.

La consecuencia inmediata de los trastornos del drenaje venoso es una estasis sanguínea en el territorio

afectado y la consiguiente *hipertensión venosa*. Ésta, a su vez, determina una dilatación venosa y edema por extravasación de líquido intravascular al espacio intersticial, al aumentar también la presión hidrostática capilar.

SÍNDROME DE LA VENA CAVA SUPERIOR

Con esta denominación se designa el conjunto de síntomas y signos derivados de la oclusión de la vena cava superior, generalmente como consecuencia de una compresión extrínseca de la misma por una masa ocupante de espacio localizada en el mediastino (v. Síndrome mediastínico, cap. 22).

Las principales manifestaciones del síndrome de la vena cava superior son ingurgitación de las venas yugulares, rubicundez o cianosis facial y cervical, así como edema facial y edema «en esclavina», término éste que designa el edema distribuido por el cuello y la parte superior del tórax, y edema de los miembros superiores. Además, suele observarse una dilatación de las venas superficiales de los miembros superiores y de la mitad superior del tórax, ya que se establece a través de ella una circulación colateral que deriva hacia la vena cava inferior la sangre estancada en la vena cava superior.

SÍNDROME DE LA VENA CAVA INFERIOR

Constituye el conjunto de síntomas y signos derivados de la oclusión de la vena cava inferior. Una de sus causas principales es la trombosis; el trombo puede originarse en las venas ilíacas y crecer en sentido ascendente hasta la vena cava inferior. Asimismo, es posible que la oclusión sea debida a una masa tumoral originada en el riñón, que alcanza la vena cava inferior al propagarse el tumor a través de las venas renales.

La manifestación más frecuente del síndrome de la vena cava inferior es el edema bilateral de las extremidades inferiores y de los genitales externos. También puede constatar una dilatación de la red venosa de la pared del abdomen y, en ocasiones, hipertensión portal suprahepática (v. cap. 18).

Si el origen es un trombo, pueden desprenderse fragmentos del mismo, que llegan al corazón derecho, y de ahí a la arteria pulmonar o sus ramas, obstruyendo la luz de las mismas: *tromboembolismo pulmonar*.

INSUFICIENCIA VENOSA AGUDA DE LAS EXTREMIDADES

Lo más frecuente es la oclusión del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores por un trombo, en particular la trombosis iliofemoral; mucho menos habitual es la trombosis de las venas profundas de las extremidades superiores.

Se manifiesta por edema de la extremidad afectada; asimismo, el paciente puede referir dolor en dicha extremidad debido a isquemia de origen venoso (v. cap. 25). Debe destacarse, no obstante, que a menudo la trombosis venosa profunda carece de expresión clínica, pudiendo ser su forma de presentación un *tromboembolismo pulmonar* por fragmentos desprendidos del trombo.

INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA DE LAS EXTREMIDADES

Se caracteriza por la estasis crónica de sangre en las venas de las extremidades inferiores, cuyo origen posible es:

- *Incompetencia de las válvulas del sistema venoso superficial*: puede ser de causa desconocida o secundaria a una incompetencia de las válvulas de las venas profundas, ya que esto condiciona un flujo de sangre hacia las venas superficiales, dilatándolas e impidiendo así el cierre completo de sus válvulas.
- *Incompetencia de las válvulas del sistema venoso profundo*: es una consecuencia de la desestructuración valvular que induce la trombosis venosa profunda (*síndrome posttrombótico*).
- *Obstrucción persistente del sistema venoso profundo*: también se observa en el contexto de un síndrome posttrombótico, en este caso como consecuencia de una escasa recanalización de las venas afectadas.

Las manifestaciones de la insuficiencia venosa crónica se sintetizan en la figura 31-1. La incompetencia

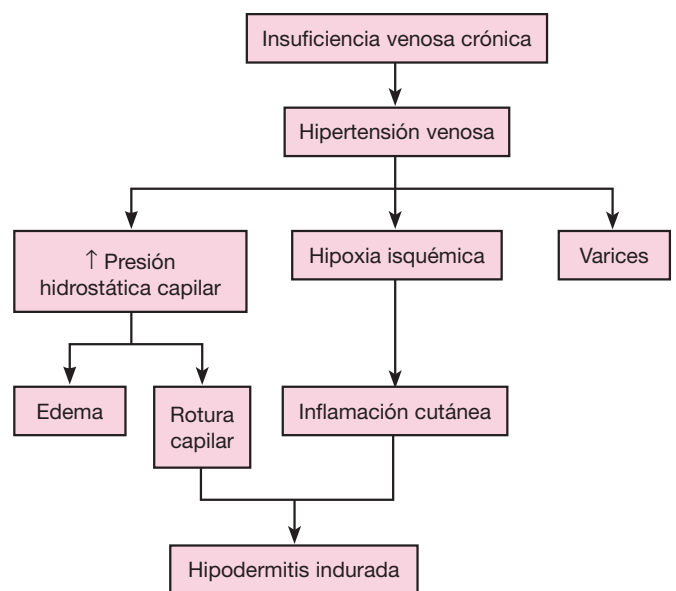


Figura 31-1 Manifestaciones de la insuficiencia venosa crónica de las extremidades.

del sistema valvular superficial cursa con *varices*, que son dilataciones y tortuosidades de las venas superficiales de las extremidades inferiores; la lentitud de la circulación de sangre por las varices es un factor de riesgo para el desarrollo local de una trombosis superficial que se traduce por un cordón venoso, inflamado y visible. La insuficiencia venosa crónica profunda debida a incompetencia valvular u obstrucción venosa persistente, se manifiesta en la extremidad afectada por: *a) edema; b) dolor o sensación de pesadez*, atribuibles al estancamiento sanguíneo, que se alivia en decúbito con la extremidad elevada porque en esa postura la fuerza de la gravedad facilita el retorno venoso, y *c) lesiones de la piel (hipodermitis indurada)*, consistentes en atrofia y endurecimiento cutáneos, pigmentación ocre y úlceras cutáneas preferentemente localizadas en la zona supramaleolar interna, todo ello ocasionado por la inflamación cutánea que produce la isquemia venosa y por la rotura de vasos capilares.

TRASTORNOS DEL DRENAJE LINFÁTICO

En síntesis, pueden consistir en: *a) un defecto de la reabsorción linfática en determinados tejidos, por alteración congénita del desarrollo de los vasos linfáticos o por destrucción (p. ej., efecto de radioterapia) u obstruc-*

ción de los mismos (p. ej., por determinados parásitos, como Filaria), y b) reflujo de la linfa reabsorbida hacia el tejido del cual procede, por ejemplo, cuando existe crecimiento patológico del tejido linfático ganglionar (linfoma) o una obstrucción o destrucción del conducto torácico, todo lo cual produce, además, incompetencia valvular, al dilatarse las paredes de los vasos linfáticos por el exceso de líquido contenido en ellos.

Las dos formas principales de manifestarse los trastornos del drenaje linfático son:

- **Linfedema:** con este nombre se designa el aumento de volumen que presentan las extremidades como consecuencia de la acumulación de linfa en el intersticio de las mismas. El líquido del linfedema es rico en proteínas y estimula a los fibroblastos, lo que promueve una fibrosis de la dermis y del tejido celular subcutáneo; por eso la piel está engrosada, rugosa y dura. La fibrosis produce, a su vez, una oclusión de los vasos linfáticos de la piel, lo que agrava el linfedema.
- **Presencia de linfa en cavidades:** la linfa refluida puede acumularse en determinadas cavidades, como la peritoneal (*ascitis quílosa* o quíloperitoneo), la pleural (*quílotórax*), la pericárdica (*quílopericardio*) y la articular (*quíloartritis*); o en la luz del intestino (*enteropatía proteinorreica*) y de la vía urinaria (*quíloria*).

PUNTOS CLAVE

- La insuficiencia arterial determina una isquemia organoespecífica; su causa más frecuente es la reducción de la luz de las arterias que irrigan un determinado tejido, ya que ello aumenta las resistencias locales al flujo sanguíneo.
- Las causas orgánicas habituales de insuficiencia arterial aguda son la obliteración de una arteria de calibre grande o mediano por un trombo asentado sobre una placa de ateroma rota, o bien por un émbolo desprendido de otra arteria (embolia arterioarterial) o de las cavidades izquierdas del corazón (cardioembolia). El vasoespasmo es una causa funcional de insuficiencia arterial aguda.
- Fenómeno de Raynaud: episodios agudos y transitorios, desencadenados por el frío o las emociones, caracterizados porque los extremos distales de los dedos muestran inicialmente palidez (vasoconstricción arteriolar), seguida de cianosis (por hipoxia isquémica) y finalmente enrojecimiento (dilatación arteriolar reactiva). Es el ejemplo paradigmático de acrosíndrome.
- La causa más frecuente de insuficiencia arterial crónica es la presencia de una placa de ateroma en la pared de la arteria, que reduce el flujo por aumento de la resistencia vascular local.
- Las manifestaciones de la isquemia arterial crónica de una extremidad se desarrollan en cuatro estadios, de gravedad creciente: *a) asintomático*, pero con exámenes clínicos complementarios positivos; *b) claudicación intermitente* (isquemia durante el ejercicio, manifestada por dolor en la extremidad); *c) dolor en reposo*, y *d) trastornos tróficos*, hasta producirse necrosis (gangrena).
- El mayor riesgo de la trombosis iliofemoral es el tromboembolismo pulmonar, producido por fragmentos desprendidos del trombo.
- Linfedema: acumulación de linfa en el intersticio de las extremidades, a consecuencia de un trastorno del drenaje linfático, con el consiguiente aumento de su tamaño.

INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA DEL SISTEMA NEFROURINARIO

CAPÍTULO

32

FUNCIÓN RENAL

Función glomerular
Función tubular

PRUEBAS DE FUNCIÓN RENAL

Pruebas de función glomerular
Pruebas de función tubular

ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA ORINA

Volumen
Características cualitativas

ESTUDIOS MORFOLÓGICOS

El riñón es un órgano doble retroperitoneal situado a ambos lados de la columna vertebral, entre la última vértebra dorsal y la 3.^a lumbar, rodeado por una cápsula de tejido fibroso y grasa. En el parénquima renal se distingue una zona externa o corteza, y otra interna o médula, constituida por pirámides renales de base orientada hacia la corteza, y cuyo vértice, llamado papila renal, posee pequeños orificios que son las terminaciones de los tubos colectores; las papilas penetran en los cálices renales, y éstos confluyen finalmente en la pelvis renal, origen de los uréteres. Antes de abocar a la vejiga, una parte del uréter penetra en la submucosa vesical, una disposición anatómica que actúa como mecanismo valvular que impide el reflujo de la orina desde la vejiga hacia el uréter (reflujo vesicoureteral) cuando la vejiga se contrae.

El riñón está irrigado por la arteria renal, que se ramifica sucesivamente para formar, finalmente, las arterias interlobulillares; en ellas se originan múltiples arteriolas aferentes, cada una de las cuales da origen a un ovi-

llo capilar o glomérulo que se continúa con la arteriola eferente, de la que surge una red de capilares peritubulares. Las arteriolas aferentes de los glomérulos situados en la proximidad de la médula renal penetran en la misma, formando una red peritubular especial, la de los vasos rectos. En condiciones normales, el flujo sanguíneo que recibe el riñón supone aproximadamente el 20% del gasto cardíaco, lo que equivale a 1.200 ml/min; la distribución intrarrenal del flujo no es uniforme, de forma que la corteza recibe el 75% del mismo y la médula el 25%; la papila renal es la zona menos irrigada. El flujo sanguíneo del riñón está autorregulado, lo que significa que, gracias a variaciones del calibre de las arteriolas renales, se mantiene constante con valores de presión arterial sistémica entre 80 y 170 mmHg.

FUNCIÓN RENAL

La unidad funcional del riñón es la **nefrona**, que consta de dos partes (fig. 32-1): *a) glomérulo*, a través del cual se produce la ultrafiltración del plasma y la consiguiente formación del filtrado glomerular, que se vierte en el espacio de Bowman, y *b) túbulo*, en comunicación con el espacio de Bowman, lo que le permite recibir el líquido filtrado para convertirlo posteriormente en orina, mediante procesos de reabsorción y secreción tubulares. A través de la filtración glomerular y la reabsorción y secreción tubulares, la nefrona desarrolla sus principales funciones: excreción de productos de desecho derivados del metabolismo (urea, creatinina y otros) y de sustancias extrañas (p. ej., medicamentos), y regulación del balance hidrosalino (v. cap. 52) y del equilibrio acidobásico (v. cap. 53). Otros aspectos de la función renal tienen que ver con el metabolismo de la vitamina D (v. cap. 46), la secreción de eritropoyetina (v. cap. 36) y la regulación de la presión arterial, a través de cambios de la volemia y de la secreción de renina; además, el riñón interviene en la gluconeogénesis y en el catabolismo de algunas hormonas.

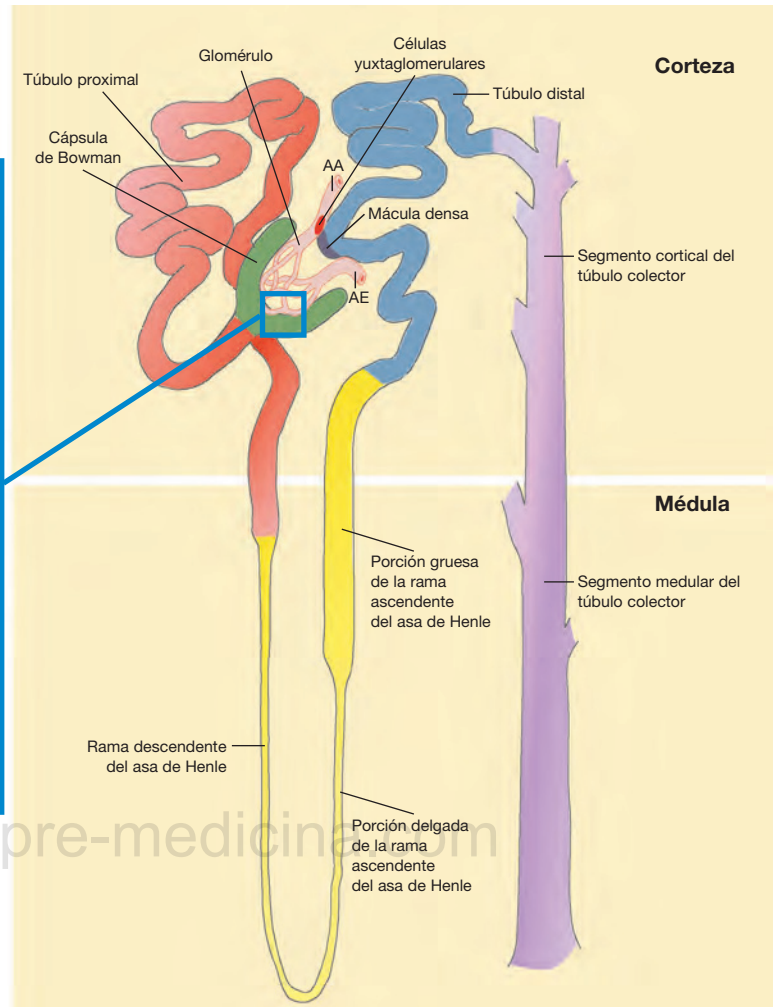
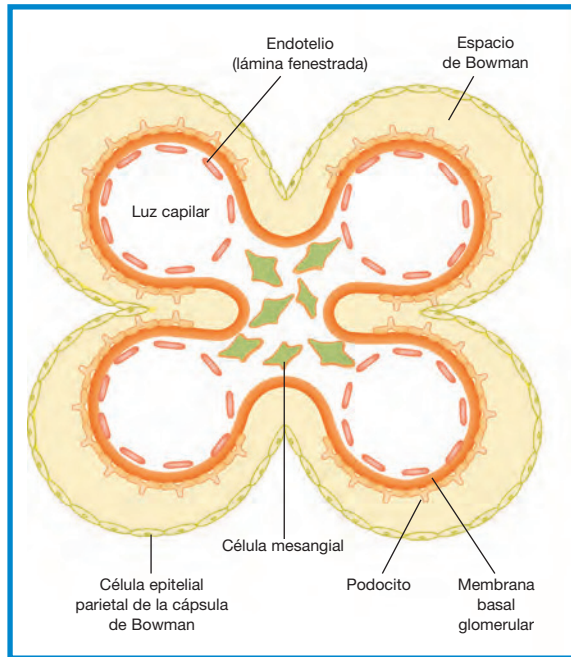


Figura 32-1

Partes de la nefrona. En la pared del glomérulo se diferencian (recuadro) el endotelio o lámina fenestrada, la membrana basal glomerular, constituida fundamentalmente por colágeno de tipo IV y proteoglicanos, y los podocitos; entre los capilares glomerulares se halla el mesangio, que contiene células mesangiales y matriz intercelular. El glomérulo está rodeado por la cápsula de Bowman, delimitada por una hoja de epitelio visceral (podocitos) y otra de epitelio parietal, entre las cuales se halla el espacio de Bowman. En la porción inicial del túbulo distal se localiza la mácula densa, en estrecho contacto con células yuxtaglomerulares secretoras de renina ubicadas en la pared de la arteriola aferente (AA) del glomérulo. El conjunto de estas estructuras celulares forma el aparato yuxtaglomerular, rico en receptores β -adrenérgicos. AA, arteriola aferente; AE, arteriola eferente.

FUNCIÓN GLOMERULAR

El volumen de líquido filtrado en el glomérulo (**filtrado glomerular**) importa alrededor de 120 ml/min (20% del flujo plasmático renal), es decir, cerca de 180 l/día. El filtrado glomerular contiene agua y pequeños solutos no unidos a proteínas. Sin embargo, carece prácticamente de proteínas, ya que, si bien algunas de ellas, como la albúmina, tienen un tamaño que les permite atravesar los poros de la lámina fenestrada endotelial, la membrana basal y los podocitos actúan como *barrera glomerular para el paso de proteínas* a la orina, tanto por su configuración anatómica (p. ej., estrechos diafragmas de hendidura entre los podocitos, que sólo

atravesan el agua y pequeños solutos) como por las cargas eléctricas negativas (polianiones) de los proteoglicanos de la membrana basal y de las sialoproteínas de la superficie de los podocitos, que impiden el paso de las proteínas cargadas negativamente, en particular la albúmina.

Los **factores físicos determinantes del filtrado glomerular** son (fig. 32-2): *a) coeficiente de ultrafiltración* (K_f), vinculado a la permeabilidad hidráulica de los capilares glomerulares y relacionado con el área total de la superficie filtrante (las células mesangiales, dotadas de capacidad para contraerse y estirarse, pueden reducir o expandir la superficie capilar de filtración), y *b) presión neta de ultrafiltración* o diferencia entre las presiones hidrostáticas y

oncóticas transcapiulares. De acuerdo con lo anterior, la magnitud del filtrado glomerular se expresa así:

$$\text{Filtrado glomerular} = K_f ([P_{CG} - P_{EB}] - [\pi_{CG} - \pi_{EB}])$$

donde P_{CG} = presión hidrostática en los capilares glomerulares

P_{EB} = presión hidrostática en el espacio de Bowman

π_{CG} = presión oncótica en el interior del capilar glomerular

π_{EB} = presión oncótica en el interior del espacio de Bowman, normalmente igual a 0

El valor de P_{CG} depende de la perfusión renal, que a su vez está determinada por la presión de perfusión tisular global (equivalente a la presión arterial sistémica) y por las resistencias vasculares locales (arteriolas aferente y

eferente). En consecuencia, los factores que modifican la P_{CG} son: *a)* variaciones de la presión arterial sistémica; *b)* sistema nervioso simpático, catecolaminas circulantes y tromboxano A_2 sintetizado en el riñón, los cuales producen vasoconstricción arteriolar renal generalizada; *c)* ciertas prostaglandinas renales, óxido nítrico y bradicinina, que poseen una acción dilatadora de la arteriola aferente del glomérulo; *d)* angiotensina II, con acción vasoconstrictora sobre la arteriola eferente del glomérulo, y *e)* retroalimentación tubuloglomerular, en virtud de la cual cuando aumenta la cantidad de sodio presente en la orina que llega a la mácula densa, las células de esta estructura producen adenosina, que ejerce una acción constrictora de la arteriola aferente y dilatadora de la eferente.

FUNCIÓN TUBULAR

De los 180 l/día aproximados de filtrado glomerular, se emite un volumen diario de orina de unos 1,5 l, resultante de la reabsorción tubular de la mayor parte del agua y solutos filtrados; los productos de desecho, como la urea y la creatinina, se reabsorben escasamente (la reabsorción de creatinina es prácticamente nula), excretándose por la orina casi en su totalidad. La secreción tubular (desde los capilares peritubulares hasta la luz del túbulo) es la forma de excretar hidrogeniones y productos extraños al organismo. En la figura 32-3 se representan los principales procesos de reabsorción y secreción tubulares.

Los factores reguladores de la reabsorción y secreción tubulares son: *a)* fuerzas de Starling peritubulares (presión hidrostática y presión oncótica), reguladoras de la reabsorción de agua y solutos en el túbulo proximal, y responsables del denominado equilibrio glomerulotubular, por el cual la tasa de reabsorción tubular aumenta a medida que se eleva el volumen del filtrado glomerular, ya que al filtrarse un exceso de líquido libre de proteínas desciende la presión hidrostática y aumenta la presión oncótica en los capilares peritubulares; *b)* sistema renina-angiotensina-aldosterona, en el que la angiotensina II aumenta la reabsorción hidrosalina en el túbulo proximal y la aldosterona hace lo propio en el túbulo distal y en el colector cortical; *c)* sistema nervioso simpático, cuya activación eleva la reabsorción de sodio en el túbulo proximal y, actuando sobre receptores β -adrenérgicos del aparato yuxtaglomerular, estimula el sistema renina-angiotensina-aldosterona; *d)* flujo urinario y contenido de sodio en la orina (p. ej., si el flujo urinario es alto, la orina atraviesa rápidamente el asa de Henle, reabsorbiéndose menos sodio a ese nivel, y en el túbulo distal el flujo urinario excesivo «barre» el potasio secretado, por lo que al persistir el potencial negativo de la luz tubular seguirá secretándose más potasio; asimismo, el aporte excesivo de sodio al túbulo distal también determina un mayor intercambio sodio/potasio a ese nivel, secretándose este último en exceso); *e)* presión arterial, de modo que pequeñas elevaciones

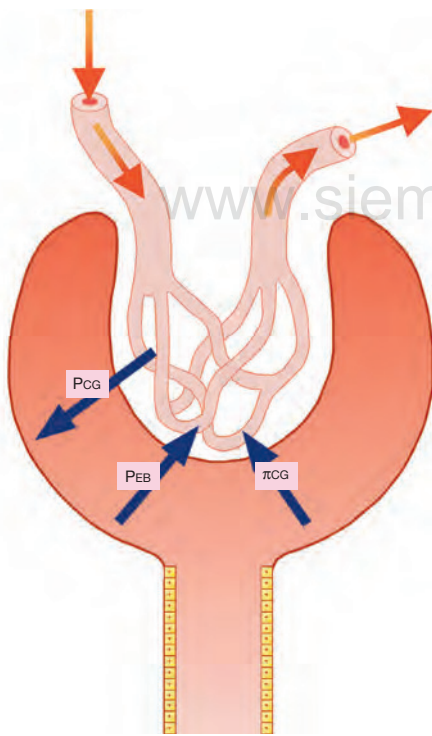


Figura 32-2 Fuerzas determinantes del filtrado glomerular. El sentido de las flechas azules indica el efecto de cada fuerza. P_{CG} es la presión hidrostática en los capilares glomerulares, favorecedora de la filtración del plasma hacia el espacio de Bowman; P_{EB} es la presión hidrostática en el espacio de Bowman, que ejerce el efecto contrario; π_{CG} y π_{EB} son, respectivamente, la presión oncótica en el interior del capilar glomerular —la del plasma—, que se opone a la filtración, y la presión oncótica en el espacio de Bowman, que normalmente es 0, ya que el filtrado glomerular carece prácticamente de proteínas. La presión neta de ultrafiltración es la diferencia entre las presiones hidrostáticas y oncóticas transcapiulares, es decir $(P_{CG} - P_{EB}) - (\pi_{CG} - \pi_{EB})$.

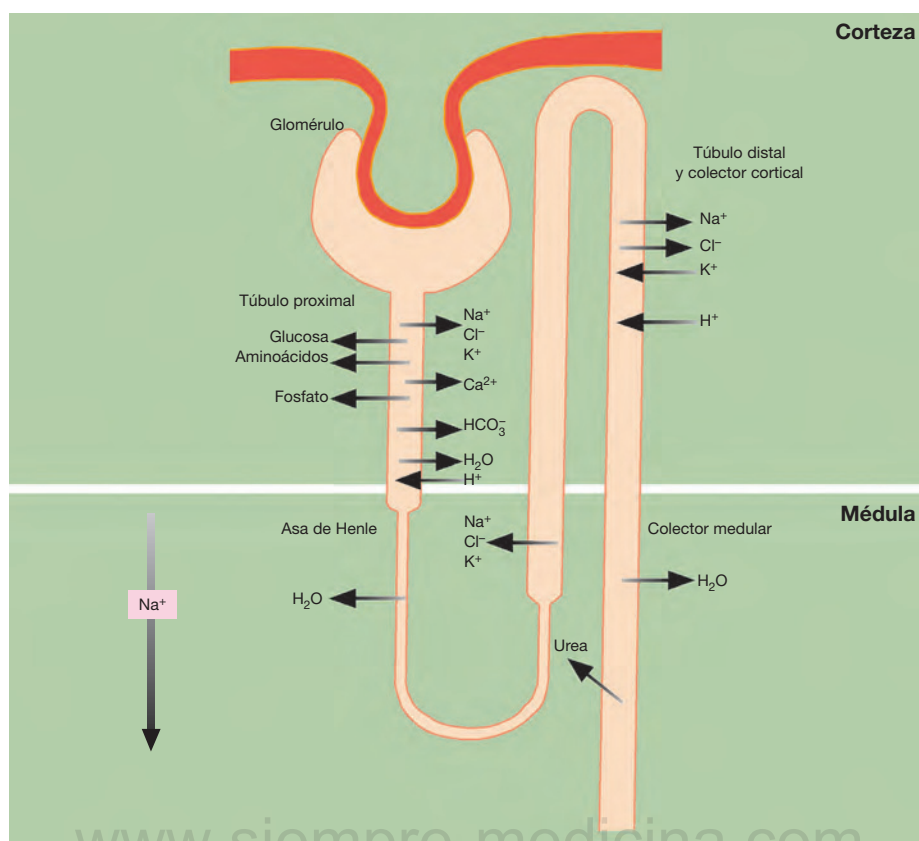


Figura 32-3 Principales funciones reabsorptivas y secretoras de los túbulos. La flecha gruesa descendente representa el aumento progresivo de la osmolaridad intersticial medular debido a la reabsorción de sodio sin agua acompañante en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle; la reabsorción de urea sin agua acompañante en el túbulo colector contribuye a la hiperosmolaridad intersticial, y ésta se mantiene por la peculiar disposición en «U» de los vasos rectos, así como por el bajo flujo sanguíneo en los mismos. En presencia de hormona antidiurética (ADH o vasopresina), que permeabiliza el túbulo colector, el grado de reabsorción de agua depende de la hiperosmolaridad intersticial.

de la misma inducen una mayor excreción renal de sodio y agua (*natriuresis por presión*) debido a un ligero ascenso de la presión hidrostática en los capilares peritubulares; *f) hormona antidiurética (ADH o vasopresina; v. cap. 45), y g) péptidos natriuréticos*, que inducen natriuresis.

PRUEBAS DE FUNCIÓN RENAL

PRUEBAS DE FUNCIÓN GLOMERULAR

Para valorarla se practican las siguientes determinaciones fundamentales:

- **Concentración plasmática de urea** (valor normal: 10-40 mg/dl) y **creatinina** (valor normal: inferior a 1,3 mg/dl). La urea es el principal metabolito de las proteínas, por lo que sus niveles plasmáticos también dependen del aporte proteico con la dieta y del grado de catabolismo de las proteínas, exaltado en estados de estrés y descendido en el anciano. En

algunos laboratorios se expresa la concentración de urea en términos de nitrógeno ureico de la sangre (BUN); como el nitrógeno representa aproximadamente la mitad de la molécula de urea, la concentración normal de BUN es de 5-20 mg/dl.

La creatinina es un producto del metabolismo muscular de la creatina, que se elimina casi en su totalidad a través del filtrado glomerular; su concentración plasmática es bastante constante y constituye un dato de función glomerular más fidedigno que el nivel de urea. Hay que tener en cuenta que la concentración de creatinina no se eleva hasta que el filtrado glomerular se reduce a menos del 50% de lo normal, ya que la relación entre ambos parámetros es hiperbólica (fig. 32-4); asimismo, la concentración de urea sólo aumenta cuando se reduce de modo significativo la función renal. En otros términos: *valores normales de urea y de creatinina en el plasma no son necesariamente sinónimos de filtrado glomerular normal*. Se utiliza el término *hiperazoemia* para designar la retención en la sangre de dichos productos.

- **Aclaramiento (clearance) de creatinina:** de forma genérica, el aclaramiento de una sustancia X (C_x) presente en el plasma es el volumen de plasma expresado en mililitros que a su paso por el riñón es limpiado (aclorado) totalmente de dicha sustancia en 1 min. Se trata de un concepto algo abstracto, porque no existe un volumen plasmático que sea completamente depurado de una sustancia mientras que el resto del plasma permanece intacto. El aclaramiento de una determinada sustancia se averigua mediante la siguiente fórmula:

$$C_x \text{ (ml/min)} = \frac{U_x \times V}{P_x}$$

donde U_x y P_x = concentración urinaria y plasmática, respectivamente, de la sustancia en cuestión (ambas concentraciones deben expresarse de la misma forma, generalmente mg/dl); V = volumen de orina que se excreta en 1 min (ml/min); $U_x \times V$ = cantidad total de sustancia eliminada por la orina en 1 min o, lo que es lo mismo, cantidad de sustancia extraída del plasma en dicha unidad de tiempo.

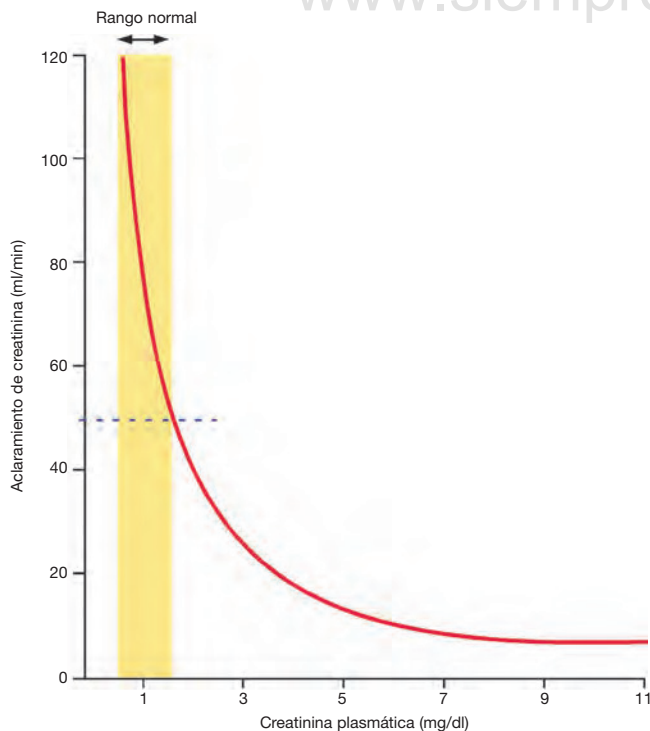


Figura 32-4 Relación hiperbólica entre los valores de creatinina en el plasma y los del filtrado glomerular, medido a través del aclaramiento de creatinina. La línea de puntos indica el nivel de reducción del filtrado glomerular a partir del cual se eleva la concentración plasmática de creatinina.

Dado que la creatinina endógena se elimina en su mayor parte mediante filtración glomerular (sólo una cantidad desdénable de creatinina se secreta por el túbulo) y, además, no se reabsorbe en el sistema tubular, el aclaramiento de creatinina (C_{cr}) es la prueba más útil en la práctica clínica para conocer el volumen del filtrado glomerular:

$$C_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{U_{cr} \times V}{P_{cr}} = \text{filtrado glomerular}$$

Lógicamente, el valor normal del C_{cr} se sitúa entre 100 y 120 ml/min.

PRUEBAS DE FUNCIÓN TUBULAR

Los principales estudios que la exploran son:

- **Capacidad de concentración de la orina:** la osmolaridad urinaria varía entre 40 y 1.200 mOsm/kg, dada la amplia capacidad que tiene el riñón para concentrar la orina reabsorbiendo agua en los segmentos distales de la nefrona. La capacidad de concentración urinaria se explora mediante la *prueba de deshidratación*, descrita en el capítulo 45.
- **Capacidad de acidificación de la orina:** en condiciones normales, el pH urinario es ácido (menos de 6,5) porque el riñón tiene que eliminar la producción diaria de ácidos no volátiles. Los hidrogeniones presentes en la orina se secretan en el túbulo distal unidos al tampón fosfato y como parte integrante de iones amonio (NH_4^+). La cantidad de hidrogeniones unidos al fosfato es la *acidez titulable*, denominada así porque se mide titulando la orina con una base fuerte, como NaOH. Para valorar la *capacidad máxima de acidificación de la orina* se administra una sobrecarga ácida a base de cloruro amónico por vía oral; la respuesta normal es un importante descenso del pH urinario junto con un aumento de la acidez titulable y de la excreción de iones amonio.
- **Excreción fraccionaria de sodio:** expresa el porcentaje del sodio filtrado que se excreta por la orina; por tanto, es un índice que nos informa acerca de la cantidad de sodio reabsorbido en el túbulo. Se calcula mediante la fórmula siguiente:

$$\frac{\text{Na en orina/Na en plasma}}{\text{Creatinina en orina/creatinina en plasma}} \times 100$$

ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA ORINA

VOLUMEN

El volumen normal de orina es de unos 1.500 ml/24 h. Se habla de **oliguria** cuando la diuresis de 24 h es inferior

a 500 ml, y de **anuria** si es menor de 100 ml/24 h; por el contrario, **poliuria** es la emisión de un volumen de orina superior a 3 l/24 h.

Oliguria y anuria

Para asegurarse de que existe oliguria hay que descartar previamente una retención de orina en la vejiga, que se manifiesta por un «globo» palpable en el hipogastrio producido por la distensión de la pared vesical por la orina estancada; la orina retenida se excretará al colocar una sonda en el interior de la vejiga.

Como la diuresis depende del balance entre el volumen de filtrado glomerular y el del fluido reabsorbido en el túbulo, la oliguria puede ser debida a un descenso del primero o a un aumento del segundo. Los mecanismos de **reducción del filtrado glomerular** son:

- *Descenso del coeficiente de ultrafiltración (Kf)*: la lesión del endotelio glomerular condiciona una menor conductividad hidráulica y una reducción del área total de la superficie de filtración; la reducción del número de capilares glomerulares y la contracción de las células del mesangio también reduce la superficie filtrante. Las alteraciones del Kf intervienen en el desarrollo de oliguria, por ejemplo, en las nefropatías glomerulares.
- *Disminución de la presión hidrostática en los capilares glomerulares (P_{CG})*: es lo que ocurre cuando disminuye la presión de perfusión tisular global (p. ej., insuficiencia circulatoria) o aumentan las resistencias locales al flujo sanguíneo renal.
- *Aumento de la presión hidrostática en el espacio de Bowman (P_{EB})*: el paradigma es la obstrucción de las vías urinarias (nefropatía obstructiva), ya que el obstáculo condiciona un aumento de la presión intraluminal en las zonas situadas por encima del mismo, produciéndose finalmente una elevación de la presión hidrostática en el espacio de Bowman.

El **aumento de la reabsorción tubular de sodio y agua** tiene lugar en cualquier circunstancia en la que se produzca una *disminución de la repleción arterial*, puesto que ello desencadena una respuesta neuroendocrina consistente en la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona y secreción de ADH, cuyos efectos sobre la reabsorción hidrosalina ya se han comentado en este mismo capítulo.

Poliuria

Excretar un mayor volumen de orina requiere un incremento de la frecuencia de micción y de la cantidad de orina emitida en cada acto miccional, lo que

debe diferenciarse de la *polaquiuria*, que consiste en la necesidad de realizar micciones frecuentes pero con un escaso volumen de orina en cada una de ellas; tanto la poliuria como la polakiuria se acompañan de un aumento de la orina emitida durante la noche (*nicturia*).

La poliuria siempre es la consecuencia de un **defecto de la reabsorción tubular de agua**, trastorno que puede ser debido a alguna de las siguientes circunstancias:

- Exceso de sustancias osmóticamente activas presentes en el túbulo proximal (**diuresis osmótica**): un ejemplo característico es la poliuria de la diabetes mellitus, presente cuando la carga de glucosa que se filtra a través del glomérulo supera la máxima capacidad funcional del cotransportador que la reabsorbe en el túbulo proximal; en estas circunstancias aumenta la concentración de glucosa en la luz tubular y se eleva también la osmolalidad urinaria, lo que impide la reabsorción de agua, ya que debe mantenerse el equilibrio osmótico. Asimismo, provocan poliuria por un mecanismo osmótico las sustancias escasamente reabsorbibles, tales como la urea (aumentada en la orina en la insuficiencia renal crónica y en la fase de recuperación de la insuficiencia renal aguda) o el manitol, que por ello es un diurético osmótico.

La diuresis osmótica se asocia con otros fenómenos: *a*) en el túbulo proximal también se reduce la reabsorción de sodio, porque el agua acumulada en la luz tubular disminuye el gradiente de concentración para dicho ion; *b*) la llegada al asa de Henle de un flujo de orina alto «arrastra» sodio hacia segmentos tubulares distales, y la menor reabsorción de sodio en el asa de Henle contribuye a descender la osmolalidad del intersticio; *c*) en el túbulo distal, el alto flujo urinario también arrastra el potasio que se secreta a ese nivel, por lo que al persistir la electronegatividad intraluminal sigue secretándose más potasio, con la consiguiente tendencia a hipocaliemia; *d*) el alto contenido de sodio en el túbulo distal promueve el intercambio sodio/potasio, excretándose este último e intensificando la hipocaliemia, y *e*) al ser baja la osmolalidad del intersticio, se reabsorbe menos agua en los túbulos colectores, intensificándose así la poliuria (v. seguidamente).

- Incapacidad renal para concentrar la orina (**poliuria acuosa**): teniendo en cuenta que son dos los factores determinantes de esta función (la hiperosmolalidad intersticial y la permeabilización de los colectores por acción de la ADH), las posibles causas de este tipo de poliuria son: *a*) imposibilidad del asa de Henle y del propio intersticio para generar y mantener una osmolalidad intersticial alta (p. ej., en las nefropatías tubulointersticiales), impidiendo

que el agua libre sea reabsorbida en los colectores aunque actúe sobre ellos la ADH, y *b*) defecto de ADH, que es lo propio de la diabetes insípida en sus formas central y nefrogénica (v. cap. 45). Se justifica el uso del adjetivo acuoso con el que se califica esta poliuria porque la orina tiene un alto contenido de agua libre de solutos (osmolalidad urinaria baja), a diferencia de la poliuria de origen osmótico, en la cual se excreta por la orina tanto un exceso de agua como de solutos.

CARACTERÍSTICAS CUALITATIVAS

Color

El color de la orina es tanto más claro cuanto mayor sea la diuresis, debido a la dilución de los cromógenos que tiñen normalmente la orina, y más oscuro de lo normal cuando la diuresis es escasa, porque dichos productos se hallan concentrados. La orina se tiñe de color rojizo si contiene hemoglobina (incluida en hematíes [hematuria] o libre [hemoglobinuria]), mioglobina (mioglobinuria) o porfirinas. La bilirrubina conjugada confiere a la orina un color similar al de las bebidas de cola (coluria); en la alcaptonuria (v. cap. 49) se acumula homogentisato, que ennegrece la orina. Son muchos los medicamentos que, al excretarse por la orina, le confieren colores muy diversos (p. ej., la rifampicina produce una coloración anaranjada rojiza).

Sedimento urinario

El examen del sedimento urinario mediante técnicas de microscopía es un procedimiento sencillo que aporta información valiosa. El sedimento se obtiene tras centrifugar una muestra de orina recogida a la mitad de la micción (preferentemente la primera de la mañana) y eliminar el sobrenadante; lo normal es que la orina contenga menos de 3 hematíes/campo, menos de 5 leucocitos/campo y algunos cilindros hialinos (v. más adelante), células epiteliales y cristales.

El término **hematuria** se refiere a la presencia en la orina de un número supranormal de eritrocitos/campo. Es posible que la orina sea roja (*hematuria macroscópica*) o que su color no varíe, en cuyo caso la hematuria sólo se detecta al estudiar el sedimento urinario (*hematuria microscópica*); en todo caso, cualquiera de las causas de hematuria microscópica también puede originar hematuria macroscópica. En la mujer deberá considerarse la posible contaminación de la orina con sangre procedente del aparato genital durante la menstruación, por eso debe repetirse el estudio del sedimento cuando ésta haya finalizado. Como se refleja en la tabla 32-1, la causa de la hematuria puede localizarse en cualquier nivel del aparato urinario, desde el glomérulo, que es el

Tabla 32-1. Principales causas de hematuria

Hematuria de origen renal

Glomerular

Nefropatías glomerulares primarias y secundarias

No glomerular

Tumor renal

Quiste renal

Traumatismo

Embolia de la arteria renal

Patología tubulointersticial

Hematuria originada en la vía urinaria

Litiasis

Tumor del urotelio

Infección

Traumatismo

Hematuria de origen renal o de la vía urinaria

Diátesis hemorrágica

origen más común del sangrado nefronal, hasta la uretra. Algunos datos complementarios ayudan a precisar la altura de la lesión:

- El color rojo brillante de la orina y la presencia de coágulos en la misma sugieren que la fuente de sangrado es la vía urinaria; si el origen de la hematuria es la nefrona, la orina suele ser marrón porque la hemoglobina se transforma en pigmentos más oscuros.
- El sangrado presente sólo al principio de la micción orienta hacia una lesión uretral; la hematuria que aparece exclusivamente al final de la micción suele tener su origen en la próstata o en el cuello de la vejiga; la hematuria presente durante toda la micción proviene de la vejiga o de regiones del tracto urinario situadas por encima de ella.
- La presencia de cilindros eritrocitarios en el sedimento urinario (v. más adelante) indica un origen nefronal de la hematuria.
- Si al examinar el sedimento urinario con un microscopio de contraste de fases se observan hematíes con diferentes formas y tamaños (hematíes dismórficos), la hematuria probablemente se ha originado en la nefrona.

Leucocituria es el hallazgo de más de 5 leucocitos/campo en el sedimento de orina. Se trata de un hallazgo inespecífico que sólo indica la existencia de una reacción inflamatoria, especialmente en la vía excretora (p. ej., infección). En la nefropatía tubulointersticial debida a un mecanismo de hipersensibilidad es posible constatar la presencia de eosinófilos en el sedimento urinario (eosinofilia).

Los **cilindros** son moldes de túbulos distales, formados por proteínas que precipitan en la luz de dichos segmentos de la nefrona, a las cuales pueden añadirse

otros elementos. En condiciones fisiológicas, la orina contiene un número muy pequeño de cilindros, que reciben la denominación de *hialinos* en razón de su aspecto translúcido; están formados por la glucoproteína de Tamm-Horsfall, que se secreta normalmente en el túbulo. Otros cilindros tienen significado patológico; por ejemplo:

- **Cilindros eritrocitarios:** aparecen cuando en los cilindros hialinos se integran hematíes; su presencia permite afirmar que una hematuria es de origen nefronal.
- **Cilindros leucocitarios:** las proteínas de los cilindros hialinos se asocian con leucocitos, lo que sugiere la existencia de un proceso inflamatorio renal.
- **Cilindros epiteliales:** además de proteínas, estos cilindros contienen células descamadas del epitelio tubular, por ejemplo, en la necrosis tubular. Una vez constituidos, las células del cilindro empiezan a desintegrarse y el material del núcleo se dispone formando gránulos groseros, de ahí que el cilindro resultante reciba el nombre de *granuloso*; la ulterior desintegración de los restos celulares los transforma en una masa homogénea, originándose el denominado cilindro *céreo*.
- **Cilindros grasos:** aparecen cuando se han filtrado lipoproteínas a través del glomérulo; el aspecto graso del cilindro lo proporcionan las células tubulares cargadas de lípidos y desprendidas a la luz tubular.

Se utiliza la expresión *sedimento telescópado* para designar la coexistencia de cilindros de diversa naturaleza y tamaño; generalmente es un dato indicativo de enfermedad grave del parénquima renal.

Aunque en el sedimento urinario pueden identificarse diferentes tipos de **cristales**, los que tienen significado patológico son los de cistina, propios de la cistinuria (v. cap. 49).

Proteínas

Normalmente se excretan por la orina menos de 150 mg de proteínas en 24 h; de esta cantidad, un máximo de 30 mg corresponden a albúmina y el resto son proteínas secretadas por los túbulos, como la glucoproteína de Tamm-Horsfall, o globulinas que se han filtrado desde el plasma debido a su bajo peso molecular (p. ej., β_2 -microglobulina).

Se considera proteinuria patológica, o simplemente **proteinuria**, la excreción de más de 300 mg de proteínas/24 h. La proteinuria puede ser leve (<1 g/24 h), moderada (1-3,5 g/24 h) o intensa (mayor de 3,5 g/24 h), en cuyo caso se habla de *proteinuria de rango nefrótico* porque se observa en el contexto del síndrome del mismo nombre (v. cap. 34). La excreción de 30-300 mg/24 h de albúmina se denomina **microalbuminuria**.

De acuerdo con su origen, se distinguen los siguientes tipos de proteinuria:

- **Proteinuria prerrenal (proteinuria por sobrecarga):** se presenta cuando aumenta la concentración plasmática de algunas proteínas que, por ser de pequeño tamaño, se filtran fácilmente por el glomérulo y, por acceder en exceso al túbulo, sobrepasan su capacidad para reabsorberlas. Son ejemplos la proteinuria de Bence-Jones, constituida por cadenas ligeras de inmunoglobulinas monoclonales (v. Gammapatías monoclonales, cap. 37), o la proteinuria a base de lisozima (lisozimuria) producida en exceso por células leucémicas.
- **Proteinuria glomerular:** se debe fundamentalmente a un defecto de la barrera glomerular para el paso de proteínas a la orina, constituida por la membrana basal glomerular y los podocitos. Cuando dichas estructuras sufren una lesión (p. ej., en la inflamación del glomérulo), acceden a la orina todas las proteínas plasmáticas, independientemente de cuál sea su peso molecular (*proteinuria no selectiva*); pero si sólo hay pérdida de las cargas negativas de la barrera (lo propio de la nefropatía con «cambios mínimos»), únicamente se produce el filtrado excesivo de albúmina del plasma (*proteinuria selectiva*). La presencia de *microalbuminuria* es un signo precoz y sensible de enfermedad renal en el contexto de hipertensión arterial o de diabetes mellitus.

En la génesis de la denominada *proteinuria glomerular funcional* posiblemente intervengan cambios transitorios de la presión neta de ultrafiltración, de la permeabilidad de la barrera glomerular para las proteínas del plasma o de ambos factores; este tipo de proteinuria se asocia con actividad física intensa, fiebre, exposición al frío e insuficiencia cardíaca; a veces sólo se presenta cuando el individuo se halla de pie (*proteinuria ortostática*).

- **Proteinuria tubular:** surge como consecuencia de una disminución de la capacidad de reabsorción tubular proximal de proteínas filtradas habitualmente a través del glomérulo; por tanto, la proteinuria es a base de moléculas proteicas de bajo peso molecular (p. ej., β_2 -microglobulina). Este tipo de proteinuria es propio de las nefropatías tubulares o tubulointersticiales, y su cuantía no suele superar 1 g/24 h.

Otras alteraciones cualitativas

Para analizar la posible existencia de gérmenes e identificarlos se precisa recoger en un recipiente estéril una muestra de orina emitida a la mitad de la micción, que posteriormente se siembra y cultiva en un medio adecuado (*urinocultivo*). Si el número de unidades formadoras de colonias que crecen por mililitro de orina



sembrada es superior a 10^5 , existe una alta probabilidad de infección urinaria; el germen que se identifica con mayor frecuencia es *Escherichia coli*.

Otras exploraciones complementarias en la orina son, por ejemplo, la determinación de glucosa (glucosuria), cuerpos cetónicos (cetonuria) e iones (cloro, sodio, potasio, calcio). Las determinaciones del pH urinario, la osmolalidad urinaria o las concentraciones en la orina de urea y de creatinina sólo tienen interés si se realizan en el contexto de las pruebas de función renal ya estudiadas.

ESTUDIOS MORFOLÓGICOS

La *radiografía simple de abdomen* proporciona información acerca de la situación, el tamaño y la forma de los riñones, y la eventual presencia de calcificaciones en el sistema urinario.

La *urografía intravenosa* permite visualizar, tras la inyección intravenosa de un contraste radiopaco que se elimina en el filtrado glomerular, la imagen radiodensa del parénquima renal (nefrograma), el molde opaco del sistema formado por los cálices y la pelvis renal (pielograma) y el resto de la vía urinaria.

La *ultrasonografía* es un método muy eficaz para explorar los riñones y, con alguna limitación, las vías urinarias; por ejemplo, puede diferenciarse la naturaleza,

sólida o quística, de una masa renal, detectar cálculos en la vía urinaria o una dilatación de la misma.

La *tomografía computarizada* está indicada para el estudio de las masas renales, y la *resonancia magnética* se emplea, sobre todo, para valorar la posible extensión hacia las venas renales de los tumores del riñón.

Para la *exploración radioisotópica* del aparato urinario se administran por vía intravenosa determinados isótopos que se eliminan por el riñón, y así puede obtenerse información tanto de la estructura renal y las vías urinarias (gammagrafía renal) como del flujo renal y de la función excretora (renograma isotópico).

La *arteriografía renal* es útil para visualizar la vascularización del riñón y de masas renales.

Ocasionalmente está indicada la *exploración retrógrada de las vías urinarias*, que comprende, entre otros métodos, la cistografía retrógrada (opacificación de la vejiga introduciendo un contraste radiopaco a través de una sonda uretral), la ureteropielografía retrógrada (el contraste se introduce por un catéter, opacificándose el uréter, la pelvis y los cálices renales) y la cistoscopia (observación directa de la vejiga).

La *biopsia renal* se realiza por vía percutánea; la muestra de tejido renal se estudia mediante microscopía convencional y electrónica, y con técnicas de inmunofluorescencia, aportando información acerca de la causa de una hematuria, proteinuria o insuficiencia renal.



PUNTOS CLAVE

- El filtrado glomerular normal carece prácticamente de proteínas debido tanto a su tamaño como a su carga negativa, siendo repelidas por los polianiones de los proteoglucanos de la membrana basal y las sialoproteínas de los podocitos.
- Determinantes del filtrado glomerular: coeficiente de ultrafiltración (Kf), que está en relación directa con el área total de la superficie filtrante, y presión neta de ultrafiltración o diferencia entre las presiones hidrostáticas y oncóticas en el interior de los capilares glomerulares y en el espacio de Bowman. La presión hidrostática en los glomérulos depende de su flujo sanguíneo, que a su vez está relacionado con la presión de perfusión tisular global (presión arterial sistémica) y las resistencias vasculares locales (arteriolas aferente y eferente).
- Retroalimentación tubuloglomerular: cuando aumenta la cantidad de sodio en la orina que llega a la mácula densa, sus células producen adenosina, con acción vasoconstrictora de la arteriola aferente y vasodilatadora de la eferente.
- Factores reguladores de la reabsorción y secreción tubulares: fuerzas de Starling peritubulares (equilibrio glomerulotubular), sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervioso simpático, flujo urinario y contenido de sodio en la orina, presión arterial (natriuresis por presión), ADH y péptidos auriculares natriuréticos.
- La función glomerular se valora midiendo las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina y el aclaramiento de creatinina; niveles plasmáticos normales de urea y creatinina no presuponen necesariamente un filtrado glomerular normal. La función tubular se evalúa determinando la capacidad renal para concentrar y acidificar la orina y la excreción fraccionaria de sodio.
- Oliguria: diuresis inferior a 500 ml/24 h. Se debe a una reducción del filtrado glomerular (por descenso del Kf y la presión hidrostática en los capilares glomerulares o aumento de la presión hidrostática en el espacio de Bowman) o bien a una mayor reabsorción tubular de sodio y agua (por disminución de la repleción arterial).
- Poliuria: diuresis mayor de 3 l/24 h debido a un defecto de la reabsorción tubular de agua, como consecuencia de un exceso de sustancias osmóticamente activas presentes en el túbulo proximal (diuresis osmótica) o por incapacidad para concentrar la orina (poliuria acuosa). Se acompaña de nicturia (aumento de la orina emitida por la noche).
- Hematuria: presencia en la orina de un número supranormal de eritrocitos. Puede determinar un color rojo de la orina (hematuria macroscópica) o sólo ser detectable al estudiar el sedimento urinario (hematuria microscópica). La presencia de cilindros eritrocitarios en el sedimento urinario indica un origen nefronal de la hematuria.
- Cilindro: molde de túbulos distales, formado por proteínas precipitadas en la luz de dichos segmentos de la nefrona, a las cuales pueden añadirse otros elementos, como hematíes (cilindro eritrocitario), leucocitos (cilindro leucocitario) y células epiteliales tubulares desintegradas (cilindro granuloso) o cargadas de lípidos (cilindro graso).
- Proteinuria: excreción de más de 300 mg de proteínas/orina de 24 h. Microalbuminuria: excreción urinaria de 30-300 mg de albúmina/24 h. La proteinuria prerrenal se debe a la filtración de proteínas plasmáticas anormales de pequeño tamaño, como la proteína de Bence-Jones. La proteinuria glomerular es consecuencia de un trastorno estructural o funcional de la membrana basal glomerular y de los podocitos; cuando es mayor de 3,5 g/24 h se habla de proteinuria de rango nefrótico. La proteinuria tubular es propia de las nefropatías tubulointersticiales.

INSUFICIENCIA RENAL

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Insuficiencia renal aguda prerrenal
Insuficiencia renal aguda intrínseca
Insuficiencia renal aguda posrenal
Manifestaciones

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Cambios renales adaptativos
Progresión
Manifestaciones

De forma simple, la insuficiencia renal se define como la incapacidad del riñón para excretar los productos de desecho a través del filtrado glomerular; este defecto se acompaña, en mayor o menor grado, del deterioro de otras funciones renales, como la regulación del equilibrio hidrosalino y acidobásico, la producción de eritropoyetina o la síntesis de vitamina D.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

La insuficiencia renal aguda, también denominada fracaso renal agudo, se caracteriza por el **deterioro rápido del filtrado glomerular** (en horas o días), con la consiguiente retención de productos de desecho (urea y creatinina); a esto se asocia una alteración del equilibrio hidrosalino y acidobásico, conservándose habitualmente el resto de las funciones renales. En la mayoría de las ocasiones la insuficiencia renal aguda es reversible, puesto que el riñón tiene capacidad para recuperarse de una pérdida aguda de su función.

Según la localización de la causa, se distinguen tres tipos de insuficiencia renal aguda (fig. 33-1): prerrenal, intrínseca y posrenal.

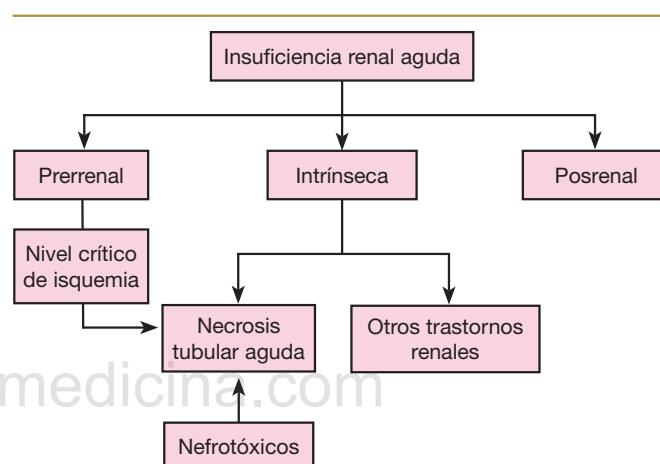


Figura 33-1 Tipos de insuficiencia renal aguda. Obsérvese cómo, a través de una isquemia renal mantenida e intensa (nivel crítico de isquemia), la insuficiencia renal prerrenal se transforma en intrínseca (necrosis tubular aguda).

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA PRERRENAL (fig. 33-2 A)

La causa del descenso del filtrado glomerular se halla «antes» de los riñones. En efecto, el parénquima renal es intrínsecamente normal, pero existe una **insuficiencia circulatoria global** que condiciona:

- **Disminución de la presión de perfusión tisular global:** determina la consiguiente isquemia renal que, a su vez, reduce la presión hidrostática en los capilares glomerulares y, con ello, el filtrado glomerular. Las causas de insuficiencia circulatoria global se mencionan en el capítulo 25.
- **Descenso de la repleción arterial:** a través de barorreceptores de alta presión, el descenso de la repleción arterial desencadena una *respuesta neuroendocrina* consistente en activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y secreción no osmótica de hormona antidiurética.

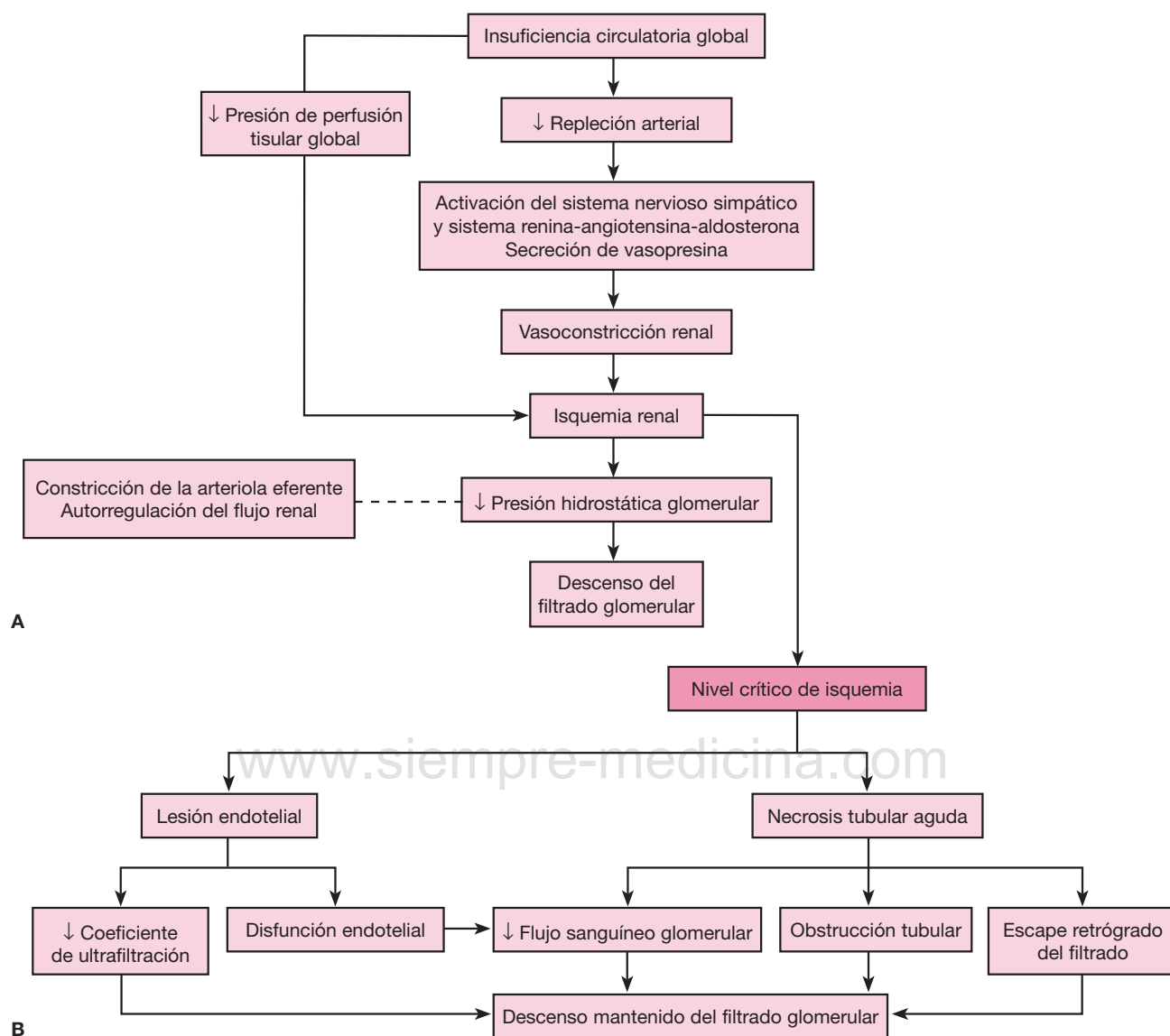


Figura 33-2 Insuficiencia renal aguda prerrenal (A) e intrínseca por necrosis tubular aguda isquémica (B). La flecha de puntos indica la acción de mecanismos de compensación.

(ADH o vasopresina). Esta respuesta neuroendocrina sistémica puede mejorar la repleción arterial, al promover la reabsorción de sodio y agua en el túbulo proximal (acción del sistema simpático y de la angiotensina II) y en el distal y colectores (efecto de la aldosterona), y la reabsorción de agua libre en los colectores (vasopresina). Sin embargo, también provoca una vasoconstricción renal y, al aumentar las resistencias vasculares locales, *intensifica la isquemia renal*, reduciéndose aún más la presión hidrostática glomerular y el filtrado glomerular.

En esta circunstancia son varios los **mecanismos de compensación** que tienden a normalizar el filtrado glo-

merular: *a) vasoconstricción de la arteriola eferente*, un efecto de la angiotensina II, que aumenta la presión hidrostática en los glomérulos, y *b) autorregulación del flujo sanguíneo renal*, conservándose éste en tanto que la presión de perfusión tisular global (presión arterial) no descienda por debajo de 80 mmHg. Por ello, cuando subyacen trastornos de la autorregulación del flujo renal vinculados a alteraciones de las arteriolas del glomérulo, ya sean estructurales (p. ej, aterosclerosis, nefroangiosclerosis asociada con hipertensión arterial) o funcionales (medicamentos inhibidores de prostaglandinas vasodilatadoras renales o de la acción de la angiotensina), es posible que se produzca insuficiencia renal prerrenal con valores de presión arterial en los

límites de la normalidad (p. ej., en un estado de hipovolemia moderada), lo que se conoce como *insuficiencia renal isquémica normotensiva*.

Cuando la isquemia del riñón no es intensa y su duración es breve, el filtrado glomerular puede recuperarse en cuanto se corrige la hipoperfusión renal. Pero si el descenso de la perfusión renal es intenso y prolongado, y no está mínimamente compensado con los mecanismos expuestos, se llegará a alcanzar un **nivel crítico de isquemia** (fig. 33-1), que produce fundamentalmente necrosis tubular aguda que, como se verá a continuación, mantiene y agrava el deterioro del filtrado glomerular (insuficiencia renal aguda intrínseca).

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA INTRÍNSECA

Sus posibles causas asientan en el propio riñón. Entre ellas, se incluyen ciertas glomerulopatías y nefropatías tubulointersticiales o la oclusión de los grandes vasos renales (p. ej., embolismo de cristales de colesterol). Sin embargo, la causa más relevante es la necrosis tubular aguda; su principal origen es la isquemia renal intensa y mantenida (*necrosis tubular isquémica*), y por ello las mismas causas de insuficiencia renal aguda prerrenal son causas potenciales de insuficiencia renal intrínseca por necrosis tubular. Si bien la isquemia renal global repercute sobre la función y la estructura de las células endoteliales glomerulares, afecta más la integridad del epitelio tubular, porque el túbulo es la región de la nefrona que precisa un alto aporte de oxígeno para poderse llevar a cabo en ella el transporte activo de sustancias; más concretamente, se necrosa la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, por hallarse en la médula renal, región que en condiciones normales ya recibe menos sangre que la corteza. Los mecanismos de lesión y muerte celular provocadas por isquemia se describen en el capítulo 7.

Además de la modalidad isquémica, también es posible la *necrosis tubular nefrotóxica*, provocada por nefrotoxinas exógenas (p. ej., antibióticos, medios de contraste radiológicos) o endógenas (p. ej., mioglobina, hemoglobina o cadenas ligeras de inmunoglobulinas presentes en la orina).

La necrosis tubular determina una reducción del filtrado glomerular por los mecanismos siguientes (fig. 33-2 B):

- **Retroalimentación tubuloglomerular:** al aumentar el sodio presente en la orina que llega a la mácula densa como consecuencia de su defectuosa absorción en los túbulos dañados, las células de esa estructura producen adenosina, que propicia, entre otros efectos, una vasoconstricción de la arteriola aferente, con

el consiguiente descenso del flujo sanguíneo glomerular, de la presión hidrostática en los capilares glomerulares y del filtrado glomerular.

- **Obstrucción intratubular:** la producen cilindros constituidos por polímeros de la proteína de Tamm-Horsfall y restos de células tubulares necróticas desprendidos a la luz de los túbulos. Como resultado de ello se produce un aumento de la presión hidrostática intratubular por encima del obstáculo, que se transmite hasta el espacio de Bowman, oponiéndose a la filtración glomerular (v. fig. 32-2).
- **Escape retrógrado del filtrado:** la pérdida de continuidad de la superficie de la pared tubular dañada, en combinación con el aumento de la presión intratubular, propicia que hasta un 50% del volumen filtrado en el glomérulo acceda al intersticio, y a través de los vasos linfáticos y capilares pase de nuevo a la circulación general.

La lesión del endotelio glomerular reduce el filtrado por dos vías fundamentales (fig. 33-2 B):

- **Disminución del coeficiente de ultrafiltración:** es consecuencia del descenso de la conductividad hidráulica de los capilares glomerulares y del área total de la superficie filtrante (a esto último contribuye la contracción de las células mesangiales, fenómeno provocado por mediadores que se liberan en el tejido isquémico).
- **Disfunción endotelial:** determina un desequilibrio en la síntesis por el endotelio glomerular de mediadores vasoactivos, descendiendo el óxido nítrico, que es vasodilatador, e incrementando la endotelina-1, sustancia con acción vasoconstrictora, con lo cual disminuye el flujo sanguíneo del glomérulo.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POSRENAL

Su causa está «después» del riñón. Como un solo riñón es capaz de eliminar la carga diaria de productos de desecho, para producirse una insuficiencia renal debe haber una obstrucción del tracto urinario entre el cuello vesical y el meato uretral (p. ej., debida a hipertrofia de próstata), en ambos uréteres (p. ej., tumor retroperitoneal), o en un solo uréter en caso de riñón único funcional. Desciende el filtrado glomerular, principalmente, porque el obstáculo al flujo de orina determina un aumento de la presión hidrostática en el interior de los túbulos, y este incremento se transmite hasta el espacio de Bowman, donde actúa oponiéndose a las fuerzas que propician la filtración glomerular. También se produce vasoconstricción arteriolar renal y un descenso del coeficiente de ultrafiltración (v. Nefropatía obstructiva; cap. 35).

MANIFESTACIONES

La única manifestación clínica es una *oliguria*; la presencia de anuria sugiere, sobre todo, una obstrucción completa de las vías urinarias. Hay que advertir que la oliguria no es un hecho constante en la insuficiencia renal aguda y puede mantenerse una diuresis aceptable, lo que podría estar relacionado con la presencia de una obstrucción tubular y un escape retrógrado del filtrado glomerular poco significativos o con una escasa respuesta vasoconstrictora arteriolar a través del fenómeno de retroalimentación tubuloglomerular.

En consecuencia, los datos fundamentales y definitivos de la insuficiencia renal aguda son un *incremento rápido de los niveles plasmáticos de urea y creatinina*, por la retención en la sangre de productos nitrogenados procedentes del catabolismo de las proteínas; estos cambios se asocian con un descenso del aclaramiento de creatinina. En la sangre pueden objetivarse otras alteraciones: *a) acidosis metabólica* debida a la incapacidad renal para excretar hidrogeniones de ácidos no volátiles; *b) hipercaliemia* por disminución de la excreción renal del potasio que ingresa en el organismo y del que accede al espacio extracelular como consecuencia de la acidosis metabólica; *c) hiperfosfatemia* a causa de un descenso de la eliminación renal de fosfato, y *d) hipocalcemia* debida, entre otros motivos, a la hiperfosfatemia.

El análisis de la orina tiene interés especial para diferenciar la insuficiencia renal aguda prerrenal de la insuficiencia renal aguda intrínseca por necrosis tubular aguda:

- **Sedimento urinario:** la presencia de cilindros granulados, que contienen restos de células descamadas del epitelio tubular, sugiere necrosis tubular aguda; cuando se agrega mioglobina (en la necrosis tubular aguda por mioglobinuria) los cilindros granulados adquieren un color marrón oscuro y reciben la denominación de cilindros pigmentarios.
- **Índices urinarios:** se resumen en la tabla 33-1. En la insuficiencia renal aguda prerrenal el sodio y el agua filtrados son reabsorbidos con avidez en los túbulos, lo que determina un descenso de la concentración de sodio en orina y de la excreción fraccionaria de sodio; por el contrario, en la insuficiencia renal aguda por necrosis tubular el sodio no se reabsorbe y, por ello, aumenta tanto su concentración urinaria como su excreción fraccionaria. Por otra parte, en la insuficiencia renal aguda prerrenal el menor contenido acuoso de la orina, por aumento de la reabsorción de agua, da lugar a una elevación de la concentración urinaria de sustancias no reabsorbibles, como la creatinina y otras y, por consiguiente, se eleva la osmolalidad; la lesión de los túbulos en la insuficiencia renal aguda intrínseca supone una incapacidad para

Tabla 33-1. Índices urinarios en la insuficiencia renal aguda prerrenal y en la intrínseca por necrosis tubular aguda

	Insuficiencia renal aguda prerrenal	Insuficiencia renal aguda intrínseca (necrosis tubular aguda)
Concentración de sodio en la orina (mEq/l)	Descendida (<20)	Aumentada (>40)
Excreción fraccionaria de sodio (%)	<1	>1
Creatinina en orina/creatinina en plasma	Alta (>40)	Baja (<20)
Osmolalidad urinaria (mOsm/kg)	Aumentada (>500)	Descendida (<350)
Osmolalidad urinaria/osmolalidad plasmática	Alta (>1,5)	Baja (<1,1)

concentrar la orina, y por ello desciende la osmolalidad urinaria.

A veces los valores de los índices urinarios se superponen en ambas formas de insuficiencia renal aguda, lo que les resta especificidad.

Recuperación de la insuficiencia renal aguda

Dependiendo del tipo concreto de insuficiencia renal aguda presente, será la corrección de la insuficiencia circulatoria global, la regeneración del epitelio tubular o la recuperación de la permeabilidad de la vía urinaria lo que permita la normalización del filtrado glomerular. La forma más extrema de isquemia renal determina una necrosis cortical de ambos riñones, con insuficiencia renal irreversible.

La fase de recuperación de la insuficiencia renal aguda se caracteriza por la presencia de *poliuria*, debida a la filtración del exceso de urea retenida, lo que impone un régimen de diuresis osmótica, y a una cierta incapacidad para concentrar la orina, con la correspondiente poliuria acuosa.

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

La insuficiencia renal crónica se caracteriza por un deterioro progresivo de todas las funciones renales (glomerulares y tubulares) como consecuencia de una pérdida progresiva e irreversible del número de nefronas funcionantes. En términos más prácticos, la insuficiencia renal crónica se define como la **reducción progresiva e irreversible del filtrado glomerular**, ya que éste es el parámetro que se toma como índice de referencia de la función renal global.

Son causas relevantes de insuficiencia renal crónica la diabetes mellitus (nefropatía diabética, v. cap. 47), la hipertensión arterial (v. cap. 30) y determinadas glo-

merulonefritis (v. cap. 34), situaciones todas ellas en las que la insuficiencia renal crónica se debe a isquemia renal, con su correspondiente repercusión celular. Los quistes renales congénitos, que comprimen y sustituyen las estructuras del parénquima del riñón, también son causa destacada de insuficiencia renal crónica.

CAMBIOS RENALES ADAPTATIVOS

La insuficiencia renal crónica carece de expresión clínica hasta que la pérdida de nefronas funcionantes supera el 70% de la masa nefronal total, porque en las nefronas intactas tienen lugar una serie de cambios adaptativos capaces de compensar la anulación funcional de las nefronas perdidas. Así, las nefronas conservadas aumentan de volumen por hipertrofia de los glomérulos y aumento de longitud y volumen de los túbulos. Estos cambios morfológicos, que pueden ser inducidos por moléculas vasoactivas, citocinas y factores de crecimiento (p. ej., la angiotensina II), favorecen la filtración glomerular y diversas funciones tubulares, como se describe a continuación.

Hiperfiltración glomerular (fig. 33-3)

La hipertrofia de los glomérulos sanos supone un **aumento del área de su superficie filtrante** y, por tanto, del coeficiente de ultrafiltración. Asimismo, se eleva el flujo y la presión hidrostática en los capilares glomerulares de las nefronas conservadas (hipertensión glomerular) por acción de prostaglandinas y de otras sustancias con acción vasodilatadora predominante de la arteriola aferente. Debido a la hiperfiltración, los solutos cuya excreción renal depende fundamentalmente de la

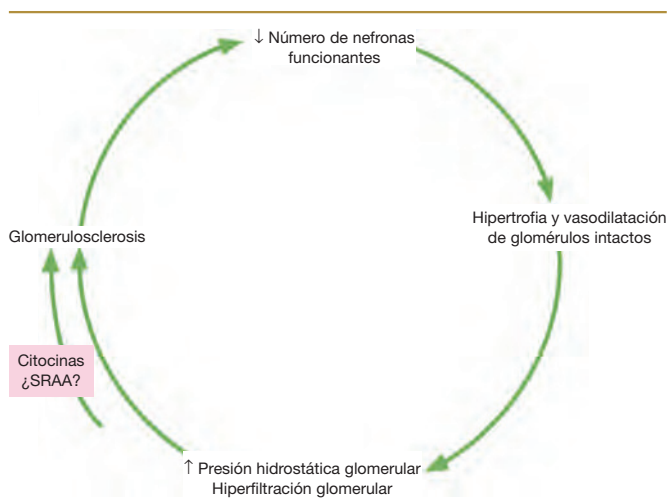


Figura 33-3 Hiperfiltración glomerular y progresión de la insuficiencia renal crónica. SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

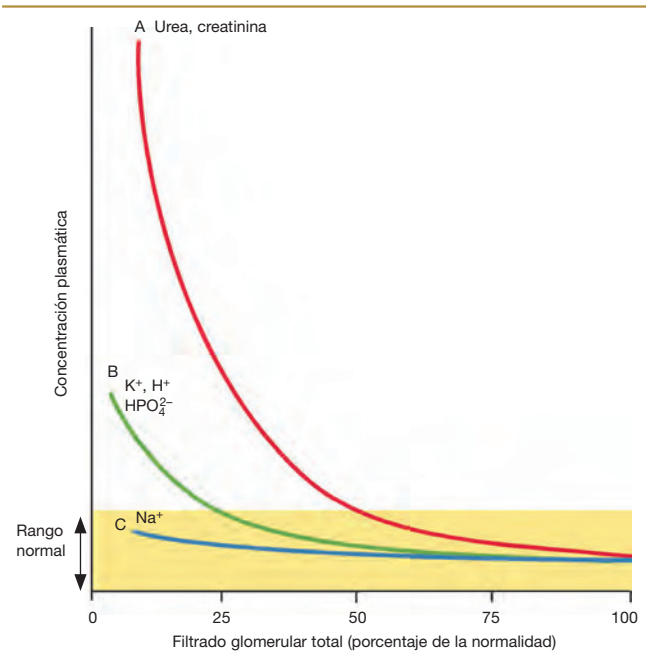


Figura 33-4 Patrones de comportamiento de la concentración plasmática de solutos en la insuficiencia renal crónica. La curva A muestra las concentraciones plasmáticas de solutos que, como la urea o la creatinina, se filtran pero apenas se reabsorben; la curva B muestra las concentraciones plasmáticas de hidrogeniones, potasio y fosfato; y la curva C, las de sodio.

magnitud del filtrado glomerular, como los productos nitrogenados de desecho (urea y creatinina), sólo se retienen en la sangre cuando el filtrado glomerular global desciende por debajo del 50% de su valor normal (fig. 33-4, curva A); además, la urea y otros solutos filtrados condicionan un régimen de diuresis osmótica.

La hiperfiltración es un mecanismo compensador limitado ya que, aunque parezca paradójico, también propicia un progresivo deterioro de las propias nefronas intactas (v. más adelante).

Cambios de la función tubular

Los más importantes son:

- **Aumento de secreción de potasio:** el hiperaflujo de orina a los segmentos distales de las nefronas sanas, como consecuencia del régimen de diuresis osmótica impuesto por la hiperfiltración de urea y otros solutos, «barre» el potasio a medida que se secreta, y al persistir la electronegatividad intraluminal sigue secretándose potasio en el túbulo. Todo ello tiende a compensar el descenso de la excreción de potasio en las nefronas no funcionantes.
- **Aumento de la excreción de hidrogeniones:** se intensifica la síntesis tubular de amoníaco (NH_3), cuya

unión con hidrogeniones procedentes de los ácidos no volátiles forma amonio (NH_4^+), que se elimina por la orina.

- **Disminución de la reabsorción de fosfato:** mientras que la reducción del número de nefronas tiende a producir una retención de fosfato en la sangre, la consiguiente hiperfosfatemia estimula la secreción de paratohormona, que disminuye la reabsorción tubular de fosfato, normalizándose sus niveles circulantes.
- **Disminución de la reabsorción de sodio:** la retención de sodio en la sangre, debida al descenso del filtrado glomerular en las nefronas lesionadas, se compensa disminuyendo la reabsorción tubular del sodio filtrado en cada una de las nefronas sanas; es decir, aumenta la excreción fraccionaria de sodio en las nefronas intactas. Los principales factores que contribuyen a reducir la reabsorción tubular de sodio son: *a)* mayor producción de péptido natriurético auricular; *b)* una probable sustancia inhibidora de la bomba Na^+/K^+ ATPasa de las células tubulares, y *c)* diuresis osmótica, cuyas repercusiones concretas sobre la reabsorción tubular de sodio se detallan en el capítulo 32.
- **Disminución de la reabsorción de agua:** se debe al régimen de diuresis osmótica en las nefronas intactas, así como a un probable defecto de las nefronas intactas para concentrar la orina, por ser insensibles sus segmentos distales a la acción de la ADH (diabetes insípida nefrogénica), con la consiguiente poliuria acuosa.

PROGRESIÓN

De forma progresiva se van lesionando las nefronas intactas, y aumenta la masa nefronal no funcionante. Las lesiones y sus mecanismos correspondientes consisten en:

- **Glomerulosclerosis:** es la sustitución del tejido vascular normal de los glomérulos por tejido conjuntivo. En su génesis intervienen (v. fig. 33-3): *a)* el efecto mecánico sobre la pared del glomérulo producido por el aumento de la presión hidrostática en los capilares glomerulares con régimen de hiperfiltración; *b)* efecto de citocinas con capacidad para inducir fibrogénesis, y *c)* probablemente, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (determinados polimorfismos del gen que codifica la enzima convertidora de la angiotensina predisponen a una evolución más rápida hacia la glomerulosclerosis).
- **Fibrosis intersticial y atrofia tubular:** se han puesto en relación con una acumulación de amoníaco en el intersticio renal, como consecuencia de los cambios adaptativos para regular el equilibrio acidobásico,

así como con un aumento de proteínas filtradas, que lesionan las células tubulares y el mesangio.

Es habitual utilizar el término genérico **esclerosis renal** para referirse a todos los cambios anatómicos descritos en este epígrafe.

MANIFESTACIONES

Los signos y síntomas más relevantes se expresan en la figura 33-5. Las **manifestaciones iniciales** de la insuficiencia renal crónica son *poliuria* y *nicturia* debidas a la disminución de la reabsorción tubular de agua (diuresis osmótica y poliuria acuosa); a ello se asocia un *incremento de los valores plasmáticos de urea y creatinina*, junto con una reducción del aclaramiento de creatinina.

El denominado **síndrome urémico**, o simplemente uremia, se presenta cuando el *filtrado glomerular es inferior a 15 ml/min* (medido por el aclaramiento de creatinina, y equivalente a una pérdida de masa nefronal de alrededor del 90%). En la actualidad el espectro clínico de la uremia es menos extenso que antaño, dada la profusión de las técnicas de diálisis que sustituyen la función renal. Se desconocen los mecanismos concretos de

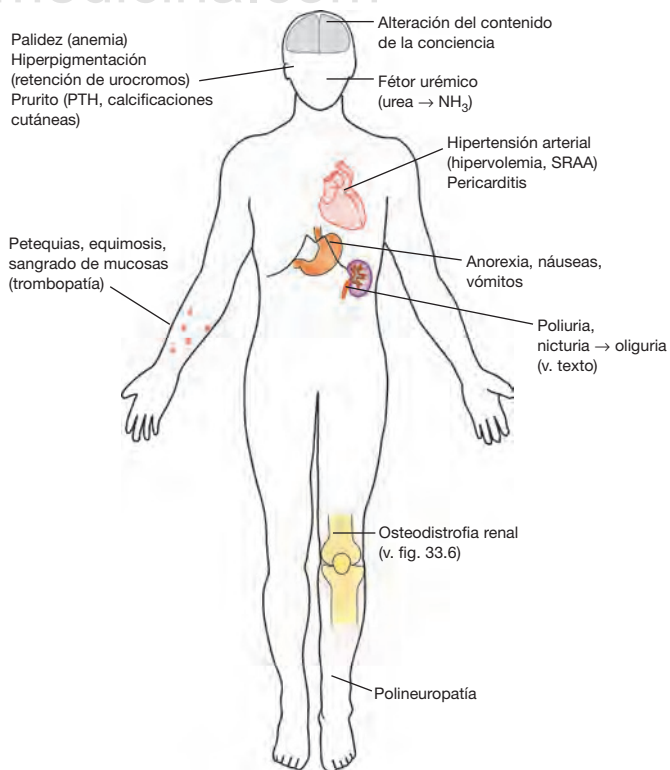


Figura 33-5

Manifestaciones clínicas de la insuficiencia renal crónica. Cuando se atribuyen a un mecanismo concreto, éste se indica entre paréntesis. PTH: paratohormona.

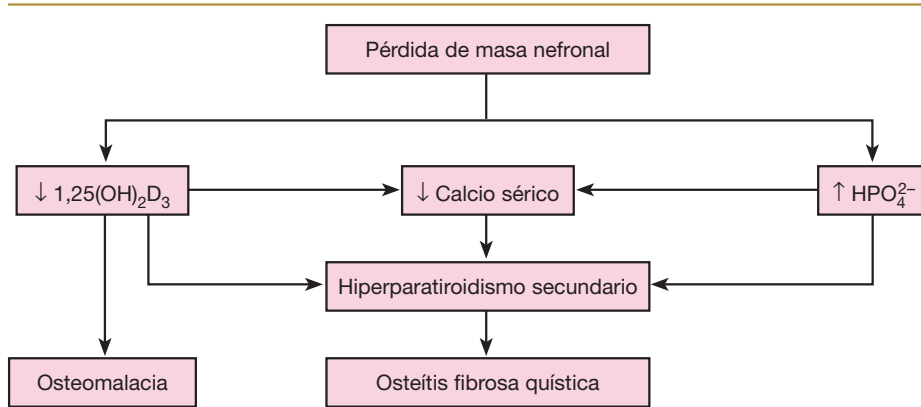


Figura 33-6 Mecanismos y formas de expresión de la osteodistrofia renal.

muchas de sus manifestaciones pero, en líneas generales, están relacionadas con dos grandes hechos:

- **Retención de toxinas urémicas:** precisamente el término uremia se adoptó inicialmente basándose en la suposición de que la mayoría de las manifestaciones clínicas eran el resultado de la acción tóxica de productos retenidos en la sangre, entre los cuales la urea es el más representativo; de ahí que dichas sustancias también se denominen toxinas urémicas. No obstante, es dudosa la acción tóxica de la urea, aunque clásicamente se la ha implicado en la génesis de la anorexia, los vómitos y el malestar general del paciente con insuficiencia renal crónica. Y en cuanto al resto de sustancias retenidas y potencialmente tóxicas, es difícil adscribirlas a manifestaciones clínicas concretas. Entre ellas destacan productos derivados del metabolismo proteico (por eso la restricción de proteínas en la dieta atenúa las manifestaciones del síndrome urémico) que, al sufrir un proceso de oxidación, se convierten en sustancias lesivas para los tejidos. El tamaño molecular de esos productos proteicos también debe ser relativamente pequeño, puesto que las técnicas dialíticas, que sólo depuran de la sangre moléculas de tamaño pequeño o mediano, producen una mejoría de muchas manifestaciones urémicas.
- **Pérdida de funciones renales:** al ser totalmente insuficientes los mecanismos de adaptación tubula-

res descritos, se alteran (v. fig. 33-4 B, C): *a)* homeostasis del potasio, que origina *hipercaliemia*; *b)* equilibrio acidobásico, que produce *acidosis metabólica*; *c)* excreción de fosfato, con hiperfosfatemia, y *d)* balance hidrosalino, que se manifiesta por *oliguria*, tendencia a la retención de sodio, e *hipertensión arterial* debida a hipervolemia y, en parte, a una activación del sistema-angiotensina-aldosterona. Asimismo, fallan otras funciones renales no excretoras, como la secreción de eritropoyetina, lo que determina el desarrollo de *anemia* (ésta también tiene otros componentes, como el hemolítico), o el catabolismo renal de la insulina, lo cual se asocia con una resistencia a la acción periférica de la insulina (*hiperinsulinismo*).

Un comentario particular merece la *osteodistrofia renal*, concepto en el que se engloban trastornos de la remodelación ósea que pueden desarrollarse de forma aislada o combinada, siendo los principales la osteomalacia (v. cap. 39) y la osteítis fibrosa quística (v. cap. 46). La osteodistrofia se inicia con la intervención de dos factores fundamentales (fig. 33-6): *a)* déficit de síntesis de calcitriol o 1,25 hidroxicolecalciferol ($1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$), la forma activa de la vitamina D, ya que el riñón insuficiente está incapacitado para llevar a cabo la hidroxilación del carbono 1 del metabolito $25(\text{OH})\text{D}_3$, y *b)* retención de fosfato en la sangre.

PUNTOS CLAVE

- Insuficiencia renal aguda o fracaso renal agudo: deterioro rápido del filtrado glomerular (horas o días), que determina la retención de productos de desecho derivados del metabolismo, junto con una alteración del equilibrio hidrosalino y acidobásico. El trastorno es potencialmente reversible.
- En la insuficiencia renal aguda prerrenal el filtrado glomerular se deteriora porque existe una insuficiencia circulatoria global que determina isquemia renal y descenso de la presión hidrostática en los capilares glomerulares.
- Cuando la isquemia renal es intensa y duradera se produce una necrosis tubular aguda, que es la causa paradigmática de la insuficiencia renal aguda intrínseca. La necrosis tubular reduce el filtrado glomerular por varios mecanismos: retroalimentación tubuloglomerular, obstrucción intratubular y escape retrógrado del filtrado.
- La causa de la insuficiencia renal aguda posrenal es una interrupción completa del tránsito de orina en las vías excretoras, ya que al incrementar la presión en el espacio de Bowman se reduce el filtrado glomerular.
- Las principales manifestaciones de la insuficiencia renal aguda son oliguria (no constante), incremento rápido de los niveles plasmáticos de urea y creatinina y acidosis metabólica. La concentración de sodio en la orina y la excreción fraccionaria de sodio descienden en la insuficiencia renal aguda prerrenal y se elevan en la insuficiencia renal aguda intrínseca por necrosis tubular. La recuperación de la insuficiencia renal aguda cursa por poliuria.
- Insuficiencia renal crónica: reducción progresiva e irreversible del filtrado glomerular. Sus causas destacadas son la nefropatía diabética, la hipertensión arterial, ciertas glomerulonefritis y los quistes renales congénitos. Suele carecer de expresión clínica hasta que se pierde más del 70% de la masa nefronal debido a que en las nefronas intactas tiene lugar una hiperfiltración glomerular y cambios adaptativos de la función tubular. Con el tiempo, las nefronas intactas también se lesionan (glomeruloesclerosis, fibrosis intersticial y atrofia tubular), y la insuficiencia renal se agrava progresivamente.
- Las manifestaciones iniciales de la insuficiencia renal crónica consisten en poliuria y nicturia (diuresis osmótica y poliuria acuosa). Sólo cuando el filtrado glomerular es inferior a 15 ml/min se presenta el síndrome urémico o uremia, cuyas manifestaciones están relacionadas con la pérdida de todas las funciones renales y con la retención de toxinas urémicas.

PATOLOGÍA GLOMERULAR, TUBULAR Y TUBULOINTERSTICIAL

GLOMERULONEFRITIS

Síndrome nefrítico agudo
Síndrome nefrótico

PATOLOGÍA TUBULAR

Túbulo proximal
Porción gruesa de la rama ascendente del asa
de Henle
Túbulo distal y colector

PATOLOGÍA TUBULOINTERSTICIAL

Manifestaciones

Las nefropatías glomerulares son un grupo de enfermedades renales en las cuales el glomérulo es la principal estructura afectada. Se acostumbra a dividir las nefropatías glomerulares en primarias, cuando la enfermedad se limita al riñón, y secundarias, si la patología del glomérulo se presenta en el contexto de una enfermedad sistémica. El paradigma de las nefropatías glomerulares es la **glomerulonefritis** que, como su nombre indica, consiste en la inflamación, y correspondiente lesión, de las estructuras que configuran la pared del capilar glomerular. En un sentido amplio, se trata de una vasculitis, aunque por la especial constitución y función de los capilares glomerulares, y por las características y las repercusiones de la lesión inflamatoria del glomérulo, difieren de las vasculitis localizadas en otros territorios corporales.

GLOMERULONEFRITIS

La inflamación glomerular habitualmente la desencadena una reacción inmune por:

- **Depósito glomerular de anticuerpos circulantes dirigidos contra un antígeno del glomérulo** (reacción de

tipo II, v. cap. 4): el antígeno es un componente del colágeno de tipo IV que forma la membrana basal del glomérulo, y frente a él actúan los llamados *autoanticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG)*. Al estar el antígeno, asimismo, presente en la membrana basal de los alvéolos pulmonares, dichos anticuerpos también reaccionan con esas estructuras. La afectación renopulmonar resultante constituye el *síndrome de Goodpasture*.

- **Depósito glomerular de inmunocomplejos** (reacción de tipo III, v. cap. 4): los complejos antígeno-anticuerpo pueden haberse formado previamente en la circulación sistémica (*inmunocomplejos circulantes*), asentando luego en la pared glomerular; o bien puede tratarse de *inmunocomplejos generados in situ*, es decir, en el propio glomérulo, en cuyo caso el anticuerpo circulante se deposita y se une con un antígeno «atrapado» de la circulación sistémica y «plantado» posteriormente en la pared del capilar glomerular (subendotelio). Además del infiltrado inflamatorio, consecuente a la reacción inmune, a veces se liberan factores de crecimiento que propician la proliferación de células de la nefrona, ya sean las del endotelio, las epiteliales parietales de la cápsula de Bowman o las del mesangio; por ello en estas condiciones se utiliza la denominación *glomerulonefritis proliferativa*.

En la mayoría de los casos la naturaleza del antígeno es desconocida, pero en ocasiones se identifica un antígeno exógeno, generalmente infeccioso bacteriano (p. ej., ciertos tipos de estreptococo β -hemolítico del grupo A), vírico (p. ej., virus de la hepatitis B y C) o parasitario. Eventualmente el antígeno es endógeno, como el ADN (interviene en la glomerulonefritis del lupus eritematoso sistémico) o ciertos antígenos tumorales.

- **Anticuerpos circulantes dirigidos contra antígenos del citoplasma de los neutrófilos:** a los anticuerpos se les conoce genéricamente como ANCA, y podrían actuar nocivamente provocando en los leucocitos

neutrófilos la producción de radicales libres de oxígeno, lesivos para el endotelio capilar.

- **Células:** es probable que en algunas glomerulonefritis intervenga una reacción inmune celular.

Tiene interés conocer unos principios fundamentales sobre la correlación anatomoclínica de la glomerulonefritis, teniendo en cuenta cuáles son las estructuras afectadas preferentemente (fig. 34-1):

- **Lesión del endotelio glomerular** (fig. 34-1 A): su expresión clínica paradigmática es el *síndrome nefrítico agudo* (v. más adelante). La lesión rompe la integridad de la pared endotelial, lo que promueve el paso a la orina de elementos formes de la sangre (*hematuria*). Asimismo, desciende el filtrado glomerular por diversos mecanismos: *a)* disminución del coeficiente de ultrafiltración, al ser menor la conductividad hidráulica del glomérulo y el área total de la superficie filtrante (a esto último también contribuye la contracción de las células mesangiales bajo la acción de

sustancias liberadas en el foco inflamatorio), y *b)* disminución del flujo sanguíneo y de la presión hidrostática en los capilares glomerulares como consecuencia de la reducción de la luz vascular por el infiltrado inflamatorio y la eventual proliferación de las células endoteliales, a lo que se suman una vasoconstricción y la formación de trombos por disfunción del endotelio. Las repercusiones del descenso de filtrado son *oliguria* y, a veces, un síndrome completo de *insuficiencia renal*.

- **Acumulación de células en el espacio de Bowman** (fig. 34-1 B): se traduce por *insuficiencia renal*, ya que la proliferación de las células del epitelio parietal de la cápsula de Bowman, formando semilunas que ocupan el espacio de Bowman, comprime el ovillo capilar del glomérulo, provocando un descenso intenso de su flujo sanguíneo y un deterioro importante del filtrado glomerular.
- **Lesión de la membrana basal del glomérulo y de los podocitos** (fig. 34-1 C): se manifiesta por *proteinuria*, aislada o en el contexto de un *síndrome nefrótico*

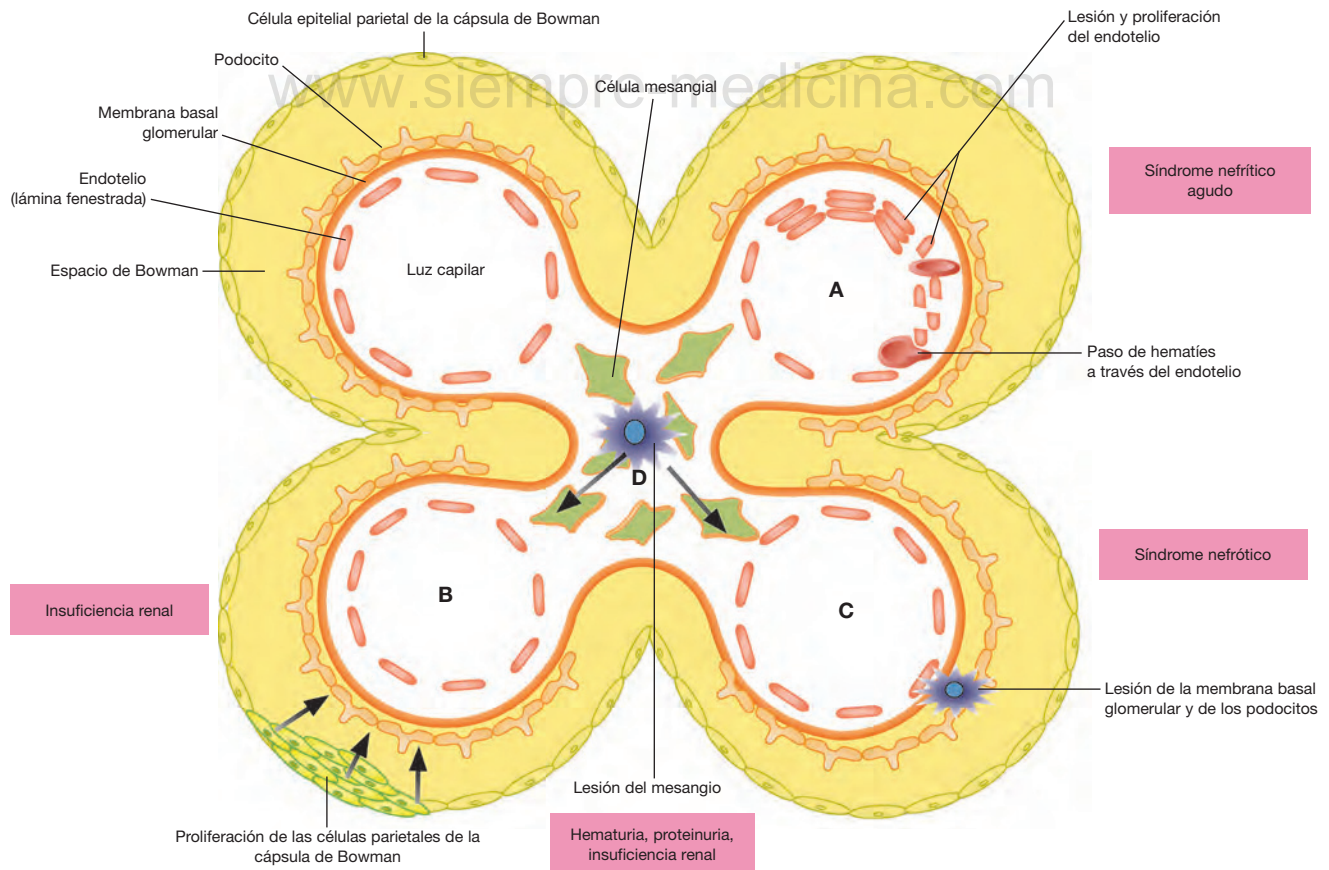


Figura 34-1 Representación esquemática de la correlación anatomoclínica de las glomerulonefritis. A) Inflamación del endotelio glomerular. B) Acumulación de células en el espacio de Bowman. C) Lesión de la membrana basal glomerular y de los podocitos. D) Lesión mesangial. Las flechas indican la repercusión sobre estructuras colindantes.

(v. más adelante), porque conlleva la pérdida de la barrera glomerular que impide el paso de proteínas a la orina.

- **Lesión del mesangio** (fig. 34-1 D): puede condicionar diversas alteraciones, como *hematuria*, *proteinuria* o *insuficiencia renal*, dada la estrecha relación de las estructuras mesangiales con las de la pared glomerular.

SÍNDROME NEFRÍTICO AGUDO

El sustrato anatómico es una inflamación proliferativa del endotelio glomerular, y el antígeno desencadenante de la reacción inmune más característico pertenece a ciertos tipos de estreptococo β -hemolítico del grupo A.

Manifestaciones

Teniendo en cuenta lo expresado en el apartado anterior, las manifestaciones clínicas fundamentales del síndrome nefrítico agudo son:

- **Hematuria** macroscópica o microscópica; en el sedimento urinario se observan cilindros eritrocitarios y hematíes dismórficos.
- **Oliguria**: se debe no sólo al descenso del filtrado glomerular, sino también a una mayor reabsorción tubular de sodio y agua de origen oscuro.
- **Hipertensión arterial**: es la consecuencia del incremento del volumen intravascular por la retención hidrosalina que condiciona la reducción del filtrado glomerular y el aumento de la reabsorción tubular antes citadas.
- **Edema**: aparece porque, debido al incremento del volumen intravascular, predominan las fuerzas de Starling que inducen su trasvase al espacio intersticial; es más intenso donde la presión intersticial es más baja, como el tejido periorbitario, pero puede generalizarse si la retención hidrosalina es importante.

Si la inflamación endotelial se extiende a la membrana basal y a los podocitos, podrá constatar *proteinuria* moderada y no selectiva. Cuando el descenso del filtrado glomerular sea importante se desarrollará un síndrome completo de *insuficiencia renal*, con incremento de los valores plasmáticos de urea y creatinina, reducción del aclaramiento de creatinina y descenso de la concentración urinaria de sodio a causa del aumento de su reabsorción tubular.

SÍNDROME NEFRÓTICO

El dato más característico es la presencia de *proteinuria* mayor de 3,5 g/24 h; se acompaña de *hipoalbuminemia*, *edema*, *hiperlipemia* y *lipiduria*.

Entre las inflamaciones del glomérulo, la que con más frecuencia produce síndrome nefrótico es la denominada *nefropatía membranosa*, por depósito de inmuno-complejos entre la membrana basal glomerular y los podocitos, con la consiguiente lesión de ambas estructuras. El síndrome nefrótico también puede tener otros orígenes: por ejemplo, la *nefropatía* con cambios mínimos (propia de la infancia), denominada así porque los glomérulos no muestran lesiones al ser observados al microscopio óptico, y la *nefropatía diabética*, en la que se lesiona la membrana basal.

Manifestaciones

Las manifestaciones del síndrome nefrótico se relacionan entre sí de la forma que se indica en la figura 34-2:

- **Proteinuria**: en la *nefropatía* con cambios mínimos la *proteinuria* obedece exclusivamente a la pérdida de las cargas aniónicas de la membrana basal glomerular y de los podocitos, permitiendo la filtración de albúmina, pero no de otras proteínas electronegativas de mayor tamaño (*proteinuria selectiva*). En la *nefropatía membranosa* y en otras lesiones del glomérulo capaces de originar síndrome nefrótico, además de perderse cargas electronegativas, se produce una desestructuración de la barrera glomerular que impide normalmente el paso de las proteínas del plasma (rotura de la membrana basal glomerular y ensanchamiento de los diafragmas de hendidura entre los podocitos); en consecuencia, se filtran a la orina todo tipo de proteínas plasmáticas, independientemente de cuál sea su peso molecular (*proteinuria no selectiva*).
- **Hipoalbuminemia**: como el hígado puede llegar a sintetizar diariamente 10-12 g de albúmina, la *proteinuria* del síndrome nefrótico no justificaría por sí sola la *hipoalbuminemia*; lo que ocurre es que una parte importante de las proteínas que se filtran es catabolizada en el propio riñón, superándose de esta forma la tasa de síntesis proteica hepática. Junto con el descenso de la concentración de albúmina plasmática, en el *proteinograma* electroforético también puede constatar *una disminución de las γ -globulinas* y, sobre todo, un aumento de las fracciones α_2 y β -globulinas (v. fig. 49-5) que traduce, respectivamente, el incremento de la síntesis hepática de α_2 -macroglobulina y de lipoproteínas de densidad baja (LDL).
- **Edema**: el descenso de la presión oncótica vinculado a la *hipoalbuminemia* propicia un desplazamiento de líquido intravascular al espacio intersticial; el consiguiente descenso de la repleción arterial activa el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y la libera-

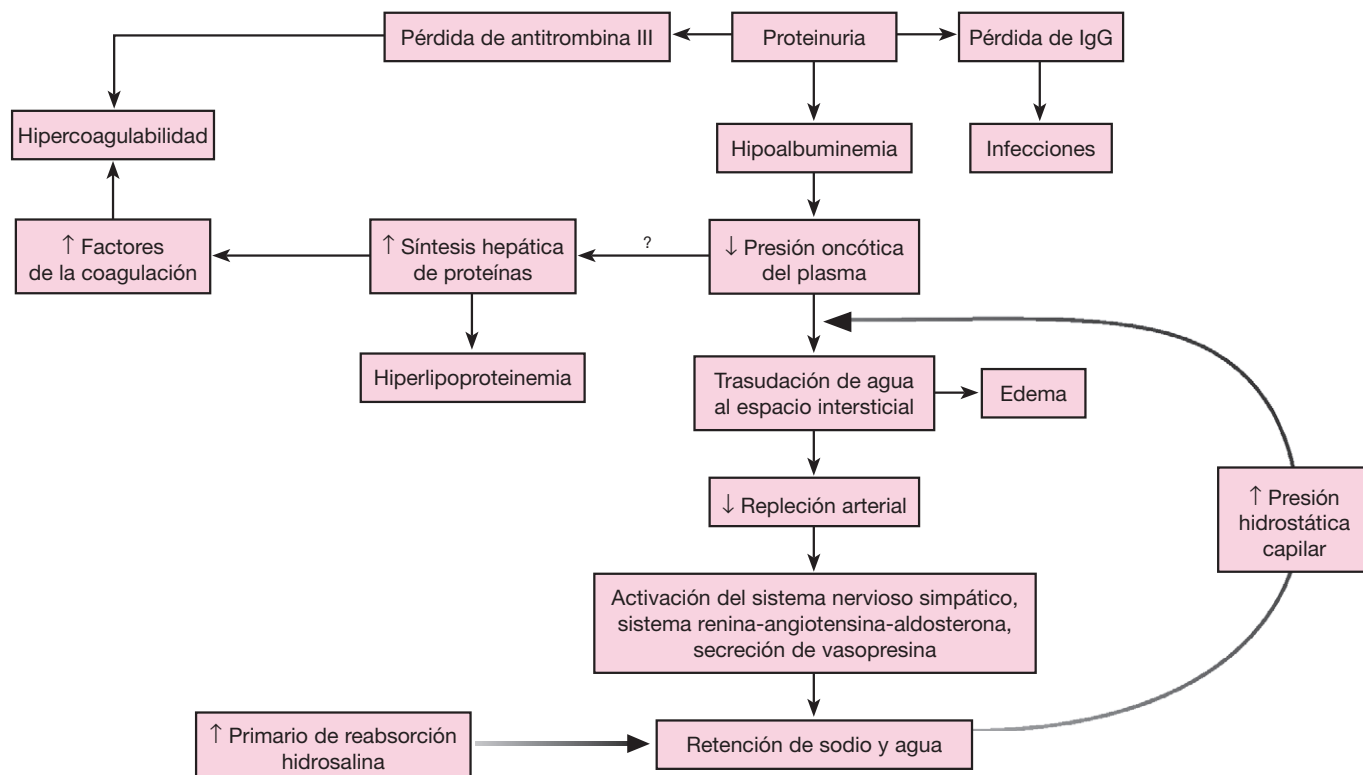


Figura 34-2 Síndrome nefrótico.

ción de vasopresina, todo lo cual promueve la reabsorción tubular de agua y sodio, aumentando la presión hidrostática capilar; este incremento, junto con el descenso preexistente de la presión oncótica, favorece aún más el paso de líquido al espacio intersticial, volviendo a reducirse el llenado vascular y reproduciéndose de nuevo los fenómenos descritos. Como a menudo no se detecta una elevación de la actividad plasmática de renina ni cambios del volumen intravascular, y la retención de agua y sodio puede preceder el desarrollo de hipoalbuminemia, en la actualidad se acepta como mecanismo más verosímil del edema la existencia de un aumento primario, no dependiente de la hipovolemia, de la reabsorción tubular hidrosalina tanto en el túbulo proximal (consecuencia de una hiperactividad del contratransportador de sodio e hidrógeno) como en el colector cortical (por resistencia del riñón a la acción del péptido auricular natriurético y por incremento de la actividad de la bomba Na^+/K^+ ATPasa).

- **Hiperlipemia:** lo más característico es la hipercolesterolemia, vinculada, en gran parte, a un aumento de síntesis hepática de LDL, lo cual a su vez es la consecuencia de una mayor producción de apopro-

teína apo-B100 (v. cap. 48). Se supone que, por mecanismos no conocidos, el descenso de la presión oncótica del plasma estimula en el hepatocito la síntesis de dicha apoproteína. También puede observarse hipertrigliceridemia y aumento de lipoproteínas de densidad muy baja (VLDL) y de quilomicrones, en cuya génesis debe intervenir, sobre todo, un descenso de la actividad catalítica de la lipoproteinlipasa.

Las lipoproteínas que se filtran a través del riñón determinan la presencia de cilindros grasos en el sedimento urinario (*lipiduria*).

- Otras alteraciones: a) **hipercoagulabilidad** debida, entre otros factores, a un defecto del potencial anticoagulante de la sangre (pérdida de antitrombina III por la orina) y a un exceso del potencial coagulante (aumento de la síntesis hepática de factores proteicos de la coagulación), y expresada por trombosis, sobre todo venosa (es típica la trombosis de la vena renal), y b) tendencia a las **infecciones**, relacionada con una deficiencia de IgG, que se pierde por la orina, y del factor B de la vía alternativa del complemento, ambos necesarios para la opsonización de gérmenes encapsulados (p. ej., *Streptococcus pneumoniae*).

PATOLOGÍA TUBULAR

Las tubulopatías son defectos específicos de alguno de los sistemas de transporte que intervienen en la reabsorción o secreción tubulares. La alteración puede ser simple o compleja, según se afecte el transporte tubular de una o varias sustancias, respectivamente. Asimismo, algunas tubulopatías son de origen genético, mientras que otras son secundarias a la administración de algunos medicamentos y tóxicos o se observan en el contexto de determinadas enfermedades. A continuación se desglo-

san, de acuerdo con la región tubular implicada, los síndromes tubulares más demostrativos.

TÚBULO PROXIMAL (fig. 34-3 A)

- **Glucosuria renal:** es un defecto hereditario del cotransportador de sodio y glucosa, por lo que, con una glucemia normal, la carga de glucosa filtrada por el glomérulo ya supera la máxima capacidad del sistema transportador para reabsorberla, y pasa a la orina. Se acompaña de poliuria por diuresis osmótica.

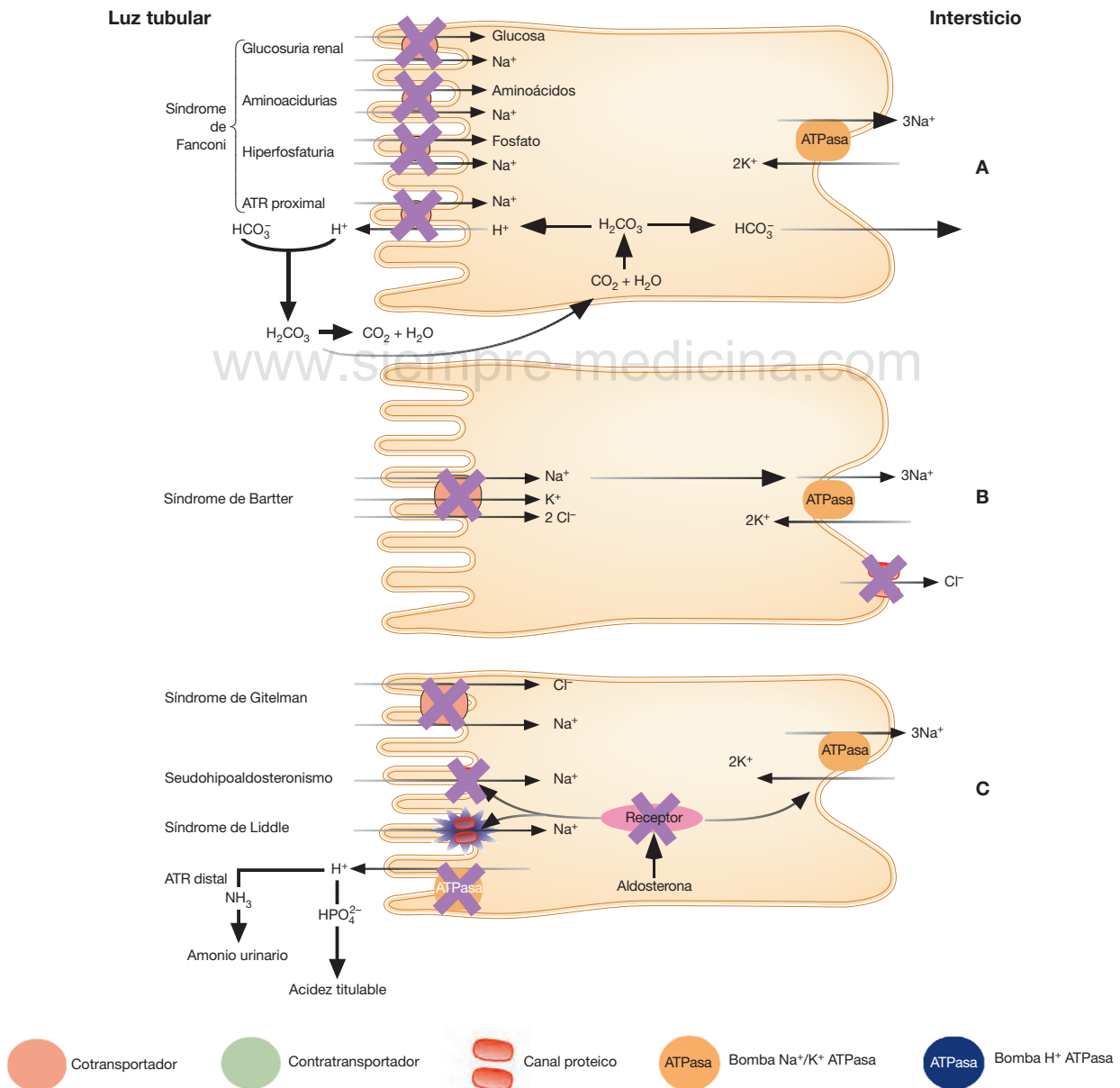


Figura 34-3 Tubulopatías proximales (A), de la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle (B), y de la unidad funcional túbulo contorneado distal y colector cortical (C). ATR: acidosis tubular renal.

- *Aminoacidurias*: se alteran los sistemas específicos de cotransporte de sodio y aminoácidos, pudiendo interferirse la absorción de uno o varios de éstos; un ejemplo característico es la cistinuria.
- *Hiperfosfaturia*: lo más frecuente es la hiperfosfaturia asociada con hipofosfatemia familiar, en la cual existe un exceso de fosfatona (sustancia también conocida como factor 23 de crecimiento de fibroblastos: FGF23), un factor inhibidor del sistema de cotransporte de sodio y fosfato; la consecuencia clínica es un raquitismo resistente a la administración de vitamina D (v. cap. 39).
- *Acidosis tubular renal proximal*: se trata de una acidosis metabólica resultante del defecto tubular para recuperar el bicarbonato filtrado, estando conservada la capacidad de acidificación de la orina porque depende del túbulo distal; por ello la excreción urinaria de bicarbonato está aumentada, y es preciso administrar cantidades importantes de bicarbonato para que la bicarbonatemia se normalice.
- *Síndrome de Fanconi*: se produce una disfunción múltiple del túbulo proximal, alterándose la reabsorción de glucosa, aminoácidos, fosfato y, con frecuencia, bicarbonato; por ello el síndrome cursa con glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia y acidosis tubular renal proximal.
- *Seudohipoparatiroidismo* (v. cap. 46).
- *Seudohipoaldosteronismo*: existe un defecto del receptor tubular de la aldosterona, lo que impide la acción de esa hormona sobre la Na^+/K^+ ATPasa de la membrana basolateral y sobre los canales proteicos de sodio de la membrana luminal. La consecuencia es un cuadro de hipoaldosteronismo (v. cap. 43), pero con niveles plasmáticos normales o elevados de aldosterona.
- *Síndrome de Liddle*: en este caso, los canales proteicos de sodio regulados por aldosterona están constantemente activados, sin necesidad de que actúe sobre ellos la citada hormona; su expresión clínica es similar a la del hiperaldosteronismo (v. cap. 43), aunque los niveles plasmáticos de aldosterona son bajos (*seudohiperaldosteronismo*).
- *Acidosis tubular renal distal*: es una acidosis metabólica debida, por ejemplo, a un defecto de la bomba H^+ ATPasa, lo que conlleva una falta de excreción de hidrogeniones a la luz tubular para ser combinados con tampones fosfato y amoníaco, y se eleva el pH urinario; a diferencia de la forma proximal, en la acidosis tubular distal la excreción urinaria de bicarbonato no está aumentada y se pierde la capacidad de acidificación de la orina.

La patología del **túbulo colector** se manifiesta por una *diabetes insípida nefrogénica* (v. cap. 45).

PORCIÓN GRUESA DE LA RAMA ASCENDENTE DEL ASA DE HENLE (fig. 34-3 B)

La tubulopatía típica es el *síndrome de Bartter*. El defecto, hereditario, puede ser del cotransportador de 1 ion sodio, 1 ion potasio y 2 iones cloro o del canal proteico para el cloro. En consecuencia, se retiene sodio en la luz de ese nivel tubular, y la llegada masiva de dicho ion a los segmentos distales de la nefrona promueve un mayor intercambio con potasio, cuya secreción excesiva origina hipocaliemia, que es el dato fundamental del síndrome. Asimismo, puede presentarse poliuria acuosa, al no poderse crear hiperosmolalidad del intersticio vinculada a la reabsorción de sodio sin acompañamiento de agua.

TÚBULO DISTAL Y COLECTOR (fig. 34-3 C)

En la unidad funcional constituida por el **túbulo distal y el colector cortical** se incluyen las tubulopatías siguientes:

- *Síndrome de Gitelman*: falla el cotransportador de sodio y cloro cuya actividad inhiben las tiacidas; en consecuencia, existirá más sodio en la luz tubular para ser intercambiado por potasio, apareciendo hipocaliemia, como en el síndrome de Bartter.

PATOLOGÍA TUBULOINTERSTICIAL

En la patología tubulointersticial se lesionan el intersticio y los túbulos renales, de ahí que, con rigor, sea incorrecto el término nefropatía intersticial, utilizado a menudo como sinónimo.

Las causas de las nefropatías tubulointersticiales son muy diversas. Cabe citar, por ejemplo: *a)* infecciones de la pelvis y del parénquima renal, especialmente las propiciadas por reflujo vesicoureteral (pielonefritis crónica, v. cap. 35); *b)* medicamentos que provocan lesión tubulointersticial por mecanismos de hipersensibilidad (p. ej., penicilinas y antiinflamatorios no esteroideos) o por citotoxicidad directa (p. ej., acetaminofeno, metabolito del analgésico fenotiacina), y *c)* otras causas, como radiaciones ionizantes, hipercalcemia (por inducir nefrocalcinosis) y excreción renal de cadenas ligeras de inmunoglobulinas monoclonales (proteinuria de Bence-Jones), que ejercen una acción tóxica sobre el epitelio tubular.

MANIFESTACIONES

Las manifestaciones más típicas de la nefropatía tubulointersticial son las que están vinculadas a la pérdida de las funciones tubulares:

- **Poliuria acuosa:** refleja la incapacidad de la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle para generar hiperosmolalidad en el intersticio; además, la inflamación intersticial se acompaña de un aumento del flujo sanguíneo a través de los vasos rectos, que produce un «lavado» del intersticio e impide así el mantenimiento de una osmolalidad intersticial elevada. La prueba de deshidratación demuestra una pérdida de la capacidad renal para concentrar la orina.
- **Proteinuria:** es de tipo tubular (v. cap. 32) y suele asociarse con hematuria y leucocituria debidas al paso hacia la luz tubular del exudado inflamatorio intersticial; la presencia de eosinofilia es característica de la nefropatía tubulointersticial causada por una reacción de hipersensibilidad.
- **Acidosis metabólica:** se asocian acidosis renal tubular proximal y distal.
- Otras posibles manifestaciones: el defecto de reabsorción tubular proximal de bicarbonato puede combi-

narse con una alteración de los sistemas específicos de cotransporte de glucosa, aminoácidos y fosfato (síndrome de Fanconi). El trastorno tubular también afecta a la reabsorción de sodio (*nefropatía perdedora de sal*), con la consiguiente depleción hidrosalina; y, asimismo, es frecuente la hipercaliemia debida, entre otros motivos, a una falta de respuesta tubular a los mineralocorticoides (*seudohipoaldosteronismo*). Aunque, por definición, en la nefropatía tubulointersticial no se afectan los glomérulos, el filtrado glomerular puede reducirse como consecuencia de trastornos de la microcirculación renal, de la obstrucción de los túbulos por material inflamatorio y por restos de las células tubulares necrosadas, etc. De ahí que pueda presentarse una *insuficiencia renal* aguda (p. ej., en las nefropatías tubulointersticiales por hipersensibilidad a medicamentos) o crónica (p. ej., en la pielonefritis crónica y tras el uso prolongado de medicamentos nefrotóxicos, como la fenacetina).

PUNTOS CLAVE

- Glomerulonefritis: inflamación de las estructuras que configuran la pared del capilar glomerular, generalmente como consecuencia de una reacción inmune mediada por inmunocomplejos circulantes o generados en el propio glomérulo, así como por anticuerpos circulantes dirigidos contra un antígeno de la membrana basal del glomérulo o contra antígenos del citoplasma de leucocitos neutrófilos.
- La lesión inflamatoria de las células del endotelio glomerular origina hematuria por rotura de la pared endotelial, y oliguria e insuficiencia renal, al reducirse el filtrado glomerular.
- La acumulación de células en el espacio de Bowman produce insuficiencia renal porque comprime los glomérulos y esto reduce el flujo sanguíneo y el filtrado glomerular.
- La lesión o la pérdida de las cargas negativas de los podocitos y de la membrana basal del glomérulo permite el paso de proteínas a la orina. La proteinuria es selectiva (sólo albuminuria) si hay pérdida de cargas negativas, y no selectiva (todo tipo de proteínas plasmáticas) si hay lesión.
- La lesión del mesangio puede producir hematuria, proteinuria o insuficiencia renal.
- Síndrome nefrítico agudo: expresión de una inflamación proliferativa del endotelio glomerular; sus datos más relevantes son hematuria y oliguria, a los que pueden asociarse hipertensión arterial y edema.
- Síndrome nefrótico: proteinuria mayor de 3,5 g/24 h, asociada con hipoalbuminemia, edema, hiperlipemia, estado de hipercoagulabilidad y tendencia a las infecciones. Puede ser la manifestación de una glomerulonefritis (nefropatía membranosa y otras) o bien presentarse sin lesión glomerular visible al microscopio óptico (nefropatía con cambios mínimos, frecuente en la infancia).
- Las tubulopatías son defectos específicos de alguno de los sistemas de transporte que intervienen en la reabsorción o la secreción tubular. En el túbulo proximal se distinguen defectos específicos de la absorción de glucosa, aminoácidos, fosfato y bicarbonato (glucosuria renal, aminoaciduria, hiperfosfatemia y acidosis tubular renal proximal, respectivamente) y síndrome de Fanconi, que engloba todos los trastornos anteriores. En la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle se incluye el síndrome de Bartter, que cursa con hipocaliemia. En el túbulo distal destaca la acidosis tubular renal distal (defecto de excreción de hidrogeniones), y en el túbulo colector la diabetes insípida nefrogénica.
- La nefropatía tubulointersticial produce pérdida de funciones tubulares: poliuria acuosa, proteinuria tubular y acidosis renal tubular (proximal y distal).

PATOLOGÍA DE LAS VÍAS URINARIAS

LITIASIS RENAL

TRASTORNOS DEL FLUJO URINARIO

Manifestaciones de la interrupción del flujo urinario

Manifestaciones del reflujo vesicoureteral

LITIASIS RENAL

Es la presencia de cálculos en la vía urinaria; para designarla también se usa el término **nefrolitiasis**. Los cálculos constan de una estructura cristalina integrada en una matriz orgánica mucoproteica; se constituyen en las papilas renales o en la pelvis renal y, de forma aleatoria, se rompen en fragmentos, que acceden a otros tramos del tracto urinario. Atendiendo al componente químico de la porción cristalina del cálculo, se distinguen los siguientes tipos de litiasis (tabla 35-1):

Tabla 35-1. Tipos de litiasis renal y sus respectivas causas

Tipo de litiasis	Causas
Litiasis cálcica (oxalato cálcico)	Hiper calciuria con normocalcemia (hiper calciuria idiopática*) Hiper calciuria con hipercalcemia (hiperparatiroidismo primario) Hiper oxaluria (p. ej., síndrome de maldigestión-malabsorción) Hipocitraturia (acidosis metabólica)
Litiasis infecciosa (estruvita)	Infección urinaria por bacterias productoras de ureasa, pH alcalino de la orina
Litiasis úrica (ácido úrico)	Hiperuricosuria por hiperuricemia, pH ácido de la orina
Litiasis cistínica (cistina)	Cistinuria

*La causa más frecuente de litiasis renal.

- **Litiasis cálcica:** es la más frecuente; el cristal está formado por sales de calcio, sobre todo oxalato cálcico y, a veces, fosfato cálcico.
- **Litiasis infecciosa:** el cálculo está constituido por estruvita, mineral cuyo componente químico es el fosfato amónico magnésico sintetizado en la orina cuando se infecta por gérmenes productores de ureasa (p. ej., diversas especies de *Proteus*); de ahí la expresión de litiasis infecciosa. El cálculo de estruvita suele presentar ramificaciones y llega a alcanzar gran tamaño, ocupando toda la pelvis y los cálices renales y adoptando la forma de estas estructuras (cálculo coralliforme).
- **Litiasis úrica:** el componente cristalino del cálculo es ácido úrico.
- **Litiasis cistínica:** la porción cristalina del cálculo está formada por cistina.

Dado que los cálculos están compuestos por materiales que se eliminan normalmente por la orina, deben existir determinadas circunstancias que promuevan la litiasis renal (**litogénesis**):

- **Orina sobresaturada de los componentes del cristal:** fundamentalmente es la consecuencia de un aumento de su excreción renal. Al sobrepasarse el límite de su solubilidad en la orina, las moléculas precipitan y se agregan entre sí, constituyendo un cristal sólido (*fenómeno de nucleación*); éste aumenta su tamaño a medida que se añaden nuevas moléculas. Dicho mecanismo interviene en la litogénesis vinculada a hiper calciuria, hiper oxaluria, hiperuricosuria y cistinuria (tabla 35-1). Aunque la excreción urinaria de iones litogénicos no sea excesiva, la reducción del flujo urinario favorece la cristalización al aumentar la concentración de aquéllos.
- **Déficit de factores que inhiben la cristalización:** por ejemplo, el citrato, por su acción quelante del calcio, se une a éste y forma complejos solubles en la orina; por eso, cuando desciende la excreción de citrato por

la orina (hipocitraturia) aumenta el riesgo de litiasis cálcica.

- **Alteración del pH urinario:** el pH ácido favorece la constitución de cristales de ácido úrico o de cistina, mientras que el pH alcalino facilita la formación de cálculos de estruvita.
- **Infección urinaria por bacterias productoras de ureasa** (v. anteriormente).

Los cálculos que contienen calcio, cistina o fosfato amónico magnésico son radiopacos y, por tanto, pueden visualizarse al realizar una radiografía simple de abdomen; los de ácido úrico son radiotransparentes, y por ello carecen de expresión radiológica. El cálculo expulsado o extraído se identifica mediante su examen químico.

Las manifestaciones clínicas de la nefrolitiasis son las que derivan de la interrupción del flujo urinario que pueden ocasionar, y que se estudian en el siguiente epígrafe.

TRASTORNOS DEL FLUJO URINARIO

Se distinguen dos posibilidades (fig. 35-1): *a*) interrupción del flujo de orina en algún punto situado entre la pelvis renal y el meato uretral, y *b*) reflujo vesicouretral, o flujo de orina en sentido retrógrado, desde la vejiga hacia el uréter e incluso hasta la pelvis renal.

La **interrupción del flujo de orina** es debida a:

- **Obstáculo mecánico:** puede ser intraluminal (generalmente un cálculo), parietal (p. ej., tumor del urotelio) o extrínseco a la vía urinaria.
- **Trastorno funcional:** interfiere el reflejo de la micción y el consiguiente vaciamiento de la vejiga (vejiga neurógena; v. cap. 60).

El **reflujo vesicouretral** es resultado de la pérdida del mecanismo valvular que impide en condiciones normales el paso de orina desde la vejiga al uréter al contraerse la vejiga durante la micción. Generalmente su causa es un defecto anatómico congénito de la unión ureterovesical, aunque también puede fallar el mecanismo valvular antirreflujo si aumenta excesivamente la presión intravesical, como ocurre, por ejemplo, en la vejiga neurógena o cuando se obstruye la uretra.

MANIFESTACIONES DE LA INTERRUPCIÓN DEL FLUJO URINARIO

Son diversas, dependiendo de su forma de instauración, altura del obstáculo, persistencia de éste, etc.:

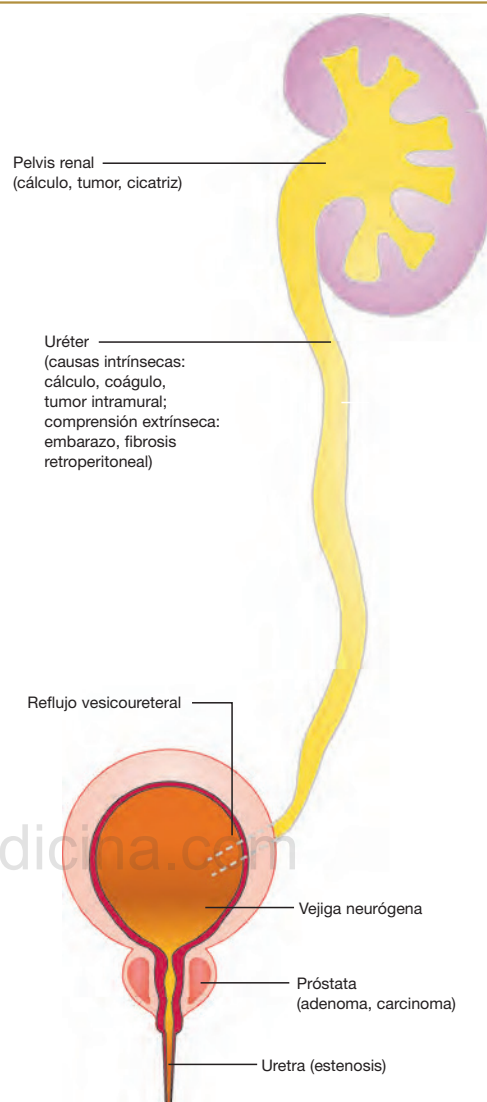


Figura 35-1 Trastornos del flujo urinario. Entre paréntesis se indican las causas más frecuentes de interrupción del flujo en localizaciones concretas.

- **Dolor:** es la manifestación más característica. Se produce porque la orina retenida por encima del obstáculo distiende la pared de la vía urinaria, o la cápsula renal si la obstrucción es alta. Es un dolor de tipo visceral (v. cap. 59), localizado en la región lumbar (sobre todo en el ángulo costovertebral) del mismo lado en el que se produce la interrupción del flujo; frecuentemente el paciente también refiere dolor en el hemiabdomen inferior, en los genitales y en la ingle. Esta distribución topográfica tiene su explicación en el hecho de que los impulsos nociceptivos originados en el aparato nefroureteral convergen en la médula espinal con los que proceden de los dermatomas D10-L1 (dolor referido). Cuando la obstrucción se instaura de forma brusca (paradigma: cálculo

que obstruye el uréter) el dolor es agudo, muy intenso y continuo, con exacerbaciones ocasionales (*cólico nefrítico*). Por el contrario, es posible que la obstrucción crónica no se acompañe de dolor.

- **Riesgo de infección urinaria:** teniendo en cuenta que al excretarse la orina se arrastran con ella gérmenes presentes en la vía urinaria, se comprende que la interrupción del flujo urinario sea un importante factor favorecedor de la colonización y multiplicación bacterianas y, por tanto, del desarrollo de infección urinaria. La infección puede localizarse en la propia vejiga (cistitis), o en la pelvis renal y en el intersticio renal (pielonefritis aguda). La *cistitis* se manifiesta por disuria (dolor o sensación de quemazón en el tracto urinario inferior, que aumenta durante la micción), polaquiuria y urgencia miccional; es infrecuente la fiebre. A diferencia de la cistitis, en la *pielonefritis aguda* la fiebre es un dato constante que se acompaña de dolor espontáneo y provocado a la presión en el ángulo costovertebral.
- **Nefropatía obstructiva:** en este concepto se incluyen una serie de alteraciones, tanto de la función glomerular y tubular como de la estructura renal. El *filtrado glomerular se reduce* porque: *a)* el obstáculo al flujo de orina determina un aumento de la presión hidrostática en los túbulos y en el espacio de Bowman, donde se opone a las fuerzas que propician el filtrado glomerular; *b)* tras un aumento transitorio del flujo sanguíneo (efecto de prostaglandinas con acción vasodilatadoras de la arteriola aferente), se produce isquemia renal y desciende la presión hidrostática en los capilares glomerulares, y *c)* disminuye el coeficiente de ultrafiltración, al ser menor el área total de la superficie filtrante por contracción de las células mesangiales. Cuando la obstrucción repercute sobre la función de ambos riñones, el resultado es *una insuficiencia renal aguda posrenal*, con anuria que sólo se resuelve al eliminar el obstáculo.

La excesiva presión intratubular produce una *disfunción de las células de los túbulos*, cuyas manifestaciones son: *a)* poliuria acuosa, debida a la incapacidad para aumentar la osmolalidad del intersticio por fallo en la reabsorción de sodio en la porción gruesa

del asa de Henle, y a la insensibilidad tubular a la acción de la hormona antidiurética (diabetes insípida nefrogénica), y *b)* acidosis tubular distal.

Las *alteraciones estructurales* se observan inicialmente en el intersticio renal (edema, infiltración peritubular por células inflamatorias mononucleares y colágeno). La persistencia del obstáculo determina una atrofia progresiva de todo el parénquima renal, lo cual se ha relacionado con la isquemia renal, ya citada, y con apoptosis de las células tubulares; cuando la afectación es bilateral el resultado es una *insuficiencia renal crónica*.

La ultrasonografía pone en evidencia una dilatación de la vía urinaria situada por encima del obstáculo; con los términos *hidrouréter* e *hidronefrosis* se designa la dilatación del uréter, o de la pelvis y de los cálices renales, respectivamente.

MANIFESTACIONES DEL REFLUJO VESICoureTERAL

- **Dolor:** se localiza en la región lumbar, y es típico que aparezca al orinar porque la contracción de la vejiga durante la micción propicia el paso de orina hacia las vías urinarias altas, y la correspondiente distensión de éstas es lo que origina el dolor.
- **Riesgo de infección urinaria:** el reflujo hacia el uréter de parte de la orina contenida en la vejiga supone una reducción del flujo urinario en dirección descendente, cuya trascendencia sobre la colonización y multiplicación bacterianas ya ha sido citada; además, como parte de la orina refluida al uréter vuelve de nuevo a la vejiga, queda constantemente en ésta un residuo de orina, lo que también propicia la infección vesical.
- **Nefropatía por reflujo:** lo produce el propio reflujo de orina en dirección hacia el riñón, así como el acceso de bacterias desde la vejiga hacia las vías urinarias altas; consiste en una inflamación crónica de la pelvis y del intersticio renal (*pielonefritis crónica*) que se manifiesta por un síndrome tubulointersticial (v. cap. 34).



PUNTOS CLAVE

- Los cálculos de la vía urinaria (nefrolitiasis) son estructuras cristalinas resultantes de la precipitación de sustancias en la orina cuando se sobrepasa el límite de su solubilidad en ese medio; su componente más habitual es una sal de calcio.
- Los cálculos que contienen calcio, cistina o estruvita (fosfato amónico magnésico) son radiopacos, por lo que se visualizan en la radiografía simple de abdomen; los de ácido úrico son radiotransparentes. Los cristales que contienen estruvita pueden alcanzar gran tamaño (cálculo coraliforme).
- La interrupción del flujo urinario puede ser debida a un obstáculo mecánico (lo más habitual es un cálculo) o a un trastorno funcional (vejiga neurógena).
- Reflujo vesicoureteral: paso de orina desde la vejiga al uréter al contraerse la vejiga durante la micción; su causa más habitual es un defecto anatómico congénito de la unión ureterovesical.
- Las manifestaciones de la interrupción del flujo urinario son dolor (cólico nefrítico), riesgo de infección urinaria (cistitis, pielonefritis aguda) y nefropatía obstructiva (reducción del filtrado glomerular, disfunción tubular, alteraciones estructurales renales).
- Las manifestaciones del reflujo vesicoureteral son dolor, riesgo de infección urinaria y nefropatía por reflujo (pielonefritis crónica) manifestada por un síndrome tubulointersticial.

www.siempre-medicina.com

INTRODUCCIÓN A LA HEMATOLOGÍA. PATOLOGÍA DE LA SERIE ROJA

CAPÍTULO

36

CONCEPTOS GENERALES SOBRE HEMATOPOYESIS

Eritropoyesis y eritrocateresis
Granulopoyesis
Trombopoyesis

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

ANEMIA

Anemia por defecto de eritropoyesis
Anemia por pérdida excesiva de hematíes

POLICITEMIA

Manifestaciones

CONCEPTOS GENERALES SOBRE HEMATOPOYESIS

La hematopoyesis está organizada de forma que las células van adquiriendo progresivamente un mayor grado de diferenciación (o lo que es lo mismo, de maduración), al tiempo que decrece su capacidad proliferativa. En la **mielopoyesis** (la linfopoyesis se representa en la fig. 37-4) se distinguen los siguientes elementos celulares consecutivos (fig. 36-1): *a) célula madre*, también denominada célula *stem* (tallo) porque de ella se originan todas las células de la sangre; *b) células progenitoras* (por sus propiedades también reciben la denominación de células o unidades formadoras de colonias [CFU]), «determinadas» o «comprometidas» para diferenciarse en las respectivas líneas celulares eritropoyética, granulopoyética, monopoyética y trombopoyética, y *c) células precursoras*, que van adquiriendo progresivamente un mayor grado de diferenciación, hasta generar

células sanguíneas maduras circulantes. Los denominados **factores de crecimiento hematopoyético** regulan la proliferación y la diferenciación de la célula madre y de las células progenitoras (fig. 36-1).

ERITROPOYESIS Y ERITROCATERESIS

Bajo el estímulo de la eritropoyetina, la célula progenitora eritropoyética prolifera y se diferencia en proeritroblasto, la primera célula precursora de los eritrocitos; a continuación, van surgiendo sucesivamente los otros precursores (eritroblasto basófilo, policromatófilo y acidófilo, por este orden), hasta llegar al reticulocito, que pasa a la sangre periférica y, al cabo de 1-2 días, se transforma en eritrocito maduro. Un 10% de los eritroblastos se destruye en la médula y no llega a generar eritrocitos, hecho que se conoce como *eritropoyesis ineficaz* o, de forma más prosaica, «aborto» intramedular. En la figura 36-2 se representan los factores moduladores de la eritropoyesis, y en la figura 36-3 los que condicionan la proliferación y la diferenciación de los precursores de los eritrocitos. Los hematíes maduros tienen una supervivencia media de 120 días. Al envejecer, sus sistemas enzimáticos se vuelven menos activos y las células pierden flexibilidad. La rigidez de los hematíes dificulta su paso por los vasos de la microcirculación (p. ej., la pulpa roja esplénica), y al quedar detenidos a ese nivel son fagocitados por los macrófagos y destruidos en su interior (eritrocateresis). El hierro de la hemoglobina (Hb) se reutiliza para la síntesis de nuevas moléculas de hem, los aminoácidos de la globina se recuperan para sintetizar nuevas proteínas, y la molécula de protoporfirina se convierte en bilirrubina no conjugada, cuyo metabolismo se describe en el capítulo 14.

GRANULOPOYESIS

A partir de una célula progenitora medular común para la granulopoyesis y la monopoyesis (fig. 36-1), surgen los precursores de los granulocitos, por este orden: mieloblasto, promielocito, mielocito (dotado de granu-

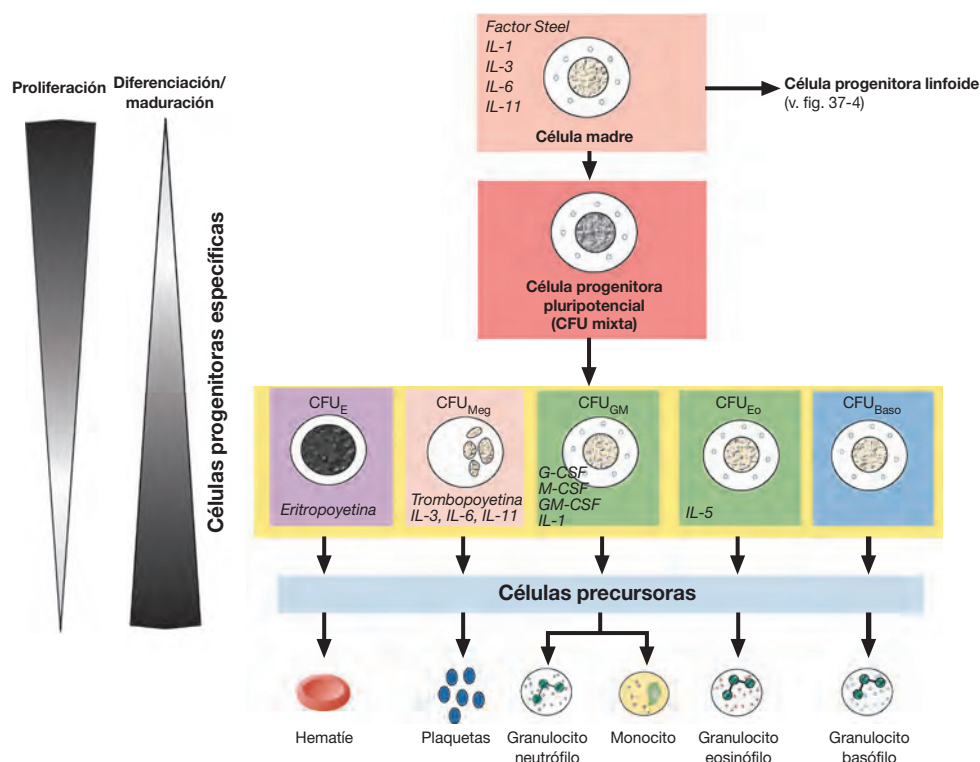


Figura 36-1 Hematopoyesis y principales factores de crecimiento hematopoyético (indicados en cursiva). A partir de la célula madre pluripotencial surgen células progenitoras, no identificables por métodos convencionales; son conocidas como células formadoras de colonias o unidad formadora de colonias (CFU), añadiendo a esa denominación un sufijo referido a la progenie celular que genera (Baso, basófilo; E, eritrocito; Eo, eosinófilo; G, granulocito neutrófilo; M, monocito; Meg, megacariocito). A partir de la célula progenitora pluripotencial (CFU mixta), se generan células progenitoras específicas, determinadas hacia una línea celular concreta (CFU_E, CFU_{Meg}, CFU_{Eo}, CFU_{Baso}, progenitoras respectivas de los eritrocitos, los megacariocitos, los granulocitos eosinófilos y los granulocitos basófilos) o hacia varias líneas celulares, como la CFU_{GM}, progenitora de los granulocitos neutrófilos y los monocitos. Las células precursoras se identifican en la médula ósea mediante métodos convencionales, y a medida que proliferan se van diferenciando hasta generar las células sanguíneas maduras circulantes. Los factores de crecimiento hematopoyético son producidos por linfocitos T activados y células de la propia médula ósea (p. ej., fibroblastos de la estroma medular, células endoteliales, macrófagos). El factor de célula *stem* (factor Steel), conjuntamente con IL-1, IL-3, IL-6 e IL-11, induce la entrada en ciclo celular de la célula madre. Otros factores propician la proliferación y la diferenciación de las células progenitoras, como la eritropoyetina (estimulante de eritropoyesis), la trombopoyetina (estimulante de trombopoyesis), los factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF), monocíticas (M-CSF) y granulomonocíticas (GM-CSF), y determinadas interleucinas.

laciones neutrófilas, basófilas o eosinófilas), metamielocito y cayado (célula en banda), precursor inmediato del granulocito neutrófilo, eosinófilo o basófilo; como los granulocitos aparentan poseer varios núcleos (realmente sólo es uno, segmentado en 2-5 lóbulos), también reciben el nombre de polinucleares o polimorfonucleares. Alrededor del 90% del total de granulocitos neutrófilos permanece en la médula ósea, constituyendo el compartimento de reserva medular. De entre los neutrófilos que se hallan en la sangre, el 50% está libre en el espacio intravascular (*compartimento circulante*, que es el que se mide con los procedimientos habituales de laboratorio), mientras que el resto se adhiere al endotelio de los vasos de la microcirculación (*compartimento marginal*) mediante moléculas de adhesión de la superficie celular (p. ej., selectinas). La IL-1 activa factores de crecimiento hematopoyético que estimulan

a los progenitores de los granulocitos y los monocitos; dicha citocina, el TNF, los citados factores de crecimiento y el fragmento C3e del sistema del complemento movilizan los neutrófilos desde la reserva medular hasta la sangre; y la adrenalina promueve la redistribución de los neutrófilos de la sangre, incorporándose al compartimento circulante los leucocitos del compartimento marginal.

TROMBOPOYESIS

A partir de una célula progenitora específica de la trombopoyesis se generan los megacariocitos o células precursoras de las plaquetas, que son fragmentos del citoplasma de los megacariocitos. El control de la trombopoyesis corre a cargo de la trombopoyetina y de citocinas como IL-3, IL-6 e IL-11.

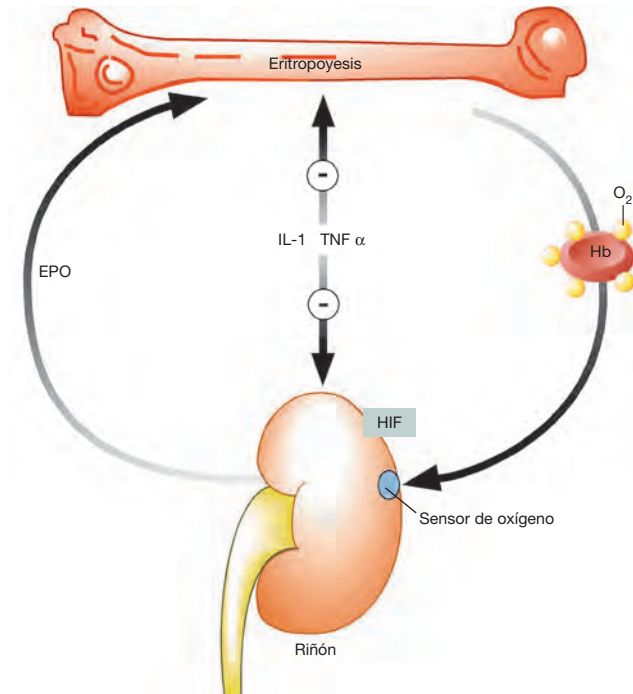


Figura 36-2 Factores moduladores de la eritropoyesis. Un 90% de la eritropoyetina (EPO) circulante se sintetiza en células peritubulares del riñón, que actúan como sensores de oxígeno, de tal forma que en condiciones de hipoxia tisular se activa un factor de transcripción del gen de la EPO, inducible por hipoxia, denominado HIF-1, lo que promueve la síntesis de EPO. La IL-1 y el TNF α inhiben la síntesis de EPO y, además, suprimen la eritropoyesis, actuando indirectamente sobre la célula progenitora.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Las pruebas complementarias para el estudio de la serie roja comprenden diversos métodos de laboratorio. El **hemograma** es un estudio básico en hematología e informa sobre el número de células presentes en la sangre periférica, la concentración de Hb y una serie de índices eritrocitarios. Actualmente la evaluación se realiza mediante contadores celulares electrónicos y automáticos, cuyos resultados poseen un alto grado de fiabilidad. En concreto, sobre la serie roja hay que conocer los datos siguientes:

- **Número de hematíes** por unidad de volumen de sangre (valor normal entre 4 y $6,1 \times 10^{12}/l$).
- **Concentración de Hb** (valor normal entre 12 y 18 g/dl).
- **Valor hematocrito (Htc)**: expresa la relación existente en una muestra de sangre entre el volumen que ocupan las células (considerando su número, las únicas que tienen trascendencia en condiciones normales son los hematíes) y el que corresponde al plasma; normalmente se sitúa alrededor del 45% (el resto hasta el 100% es plasma).
- **Índice de tamaño**: se determina el *volumen corpuscular medio (VCM)*, que es el volumen medio de la población eritrocitaria expresado en femtolitros (1 femtolitro [fl] = 10^{-15} l). Se habla de *microcitosis* cuando el VCM es menor de 82 fl, de *macrocitosis* si es mayor de 100 fl, y de *normocitosis* si se halla entre ambos límites.
- **Índices de color**: expresan el contenido de pigmento hemoglobínico de los hematíes. Se valoran dos índi-

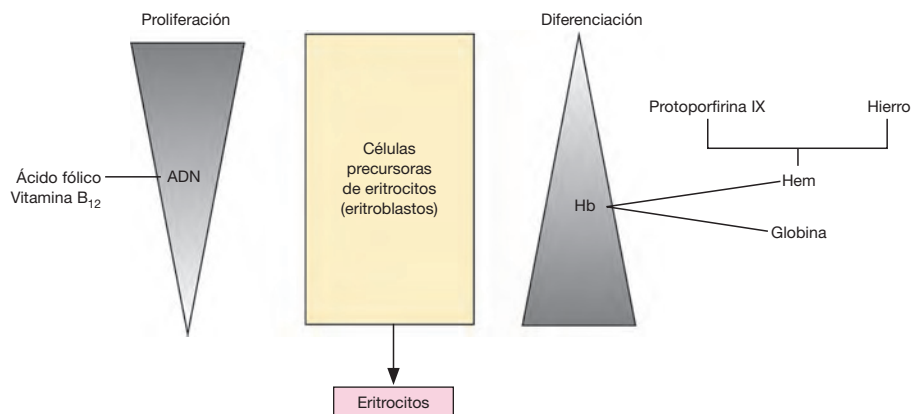


Figura 36-3 Factores condicionantes de la proliferación y de la diferenciación de las células precursoras de los eritrocitos. La proliferación de las células precursoras requiere una duplicación de su contenido nuclear de ADN, para lo cual se necesita un aporte suficiente de ácido fólico y cobalamina (vitamina B_{12}). A medida que se suceden las mitosis, se reduce el tamaño del núcleo de los eritroblastos y, a consecuencia de ello, dichas células son cada vez más pequeñas; los reticulocitos carecen de núcleo. La diferenciación de las células precursoras está vinculada a un aumento de la cantidad de Hb contenida en el citoplasma de los eritroblastos (hemoglobinosíntesis), lo que les proporciona una acidofilia progresiva. Para la síntesis de Hb es necesario hierro y protoporfirina IX sintetizada en la mitocondria, de cuya unión surge el hem, así como cadenas de globina sintetizadas en los ribosomas. Algunos eritroblastos contienen hierro libre, no utilizado en la hemoglobinosíntesis; estas células se denominan sideroblastos.

ces: a) *Hb corpuscular media (HCM)* o cantidad promedio de Hb presente en cada hematíe, expresada en picogramos (1 picogramo [pg] = 10^{-12} g), con un valor de normal 30 pg, y b) *concentración corpuscular media de Hb (CCMH)*, que es la concentración (no la cantidad) de Hb en cada hematíe, expresada en g/dl (valor normal: 34 g/dl). El descenso de la CCMH es lo que define la *hipocromía*, y generalmente se acompaña de microcitosis. La elevación del contenido de Hb en el hematíe (HCM) requiere un aumento concomitante de su volumen (VCM) (a mayor continente, mayor contenido), y por tanto la CCMH permanecerá normal (*normocromía*). En otros términos: salvo en algunas situaciones muy particulares, un aumento de la CCMH (hipercromía) no es posible (además, a una concentración excesiva, la Hb sobrepasaría el límite de su solubilidad en el hematíe y cristalizaría).

- *Índice de homogeneidad*: se valora la *amplitud de la distribución del tamaño eritrocitario (ADE)*, que tiene que ver con el grado de uniformidad del tamaño de los hematíes (valor normal: 14%). Una ADE normal indica homogeneidad de la población de eritrocitos, mientras que cuando coexisten poblaciones de hematíes de distinto tamaño (*anisocitosis*) la ADE se eleva.

El examen al microscopio óptico del **frotis de sangre periférica** puede utilizarse para apreciar directamente la información que aportan los métodos automáticos sobre tamaño, color y homogeneidad de los eritrocitos, pero tiene más valor para detectar modificaciones de su aspecto morfológico normal (disco rojo, con una zona pálida central), también llamadas dismorfias. El término *poiquilocitosis* se refiere genéricamente a la existencia de hematíes de diferente forma. Algunos ejemplos de hematíes dismórficos son:

- *Microesferocito*: hematíe pequeño y de forma esférica, presente en la microesferocitosis hereditaria y en la hemólisis inmune.
- *Drepanocito o célula falciforme*: hematíe en forma de hoz, propio de la drepanocitosis.
- *Dianocito o codocito*: también recibe la denominación de hematíe «en diana», ya que presenta un área oscura insertada en la zona clara central de la célula, lo que remeda una diana de tiro; esta dismorfia se observa en ciertas hemoglobinopatías.
- *Estomatocito*: hematíe cuya zona clara central presenta un aspecto de estoma o boca; se detecta, por ejemplo, en el alcoholismo.
- *Esquizocito*: fragmento de hematíe con formas diversas, como consecuencia de un traumatismo eritrocitario.
- *Dacriocito*: hematíe en forma de lágrima o de raqueta, que se observa en la mielofibrosis idiopática.

- *Acantocito y célula espinosa*: son variedades de hematíes con espículas en su superficie.

A veces es posible detectar *inclusiones intraeritrocitarias*, como los cuerpos de Heinz (precipitados constituidos por componentes de la Hb), que se objetivan sobre todo en algunas hemoglobinopatías y enzimopatías, y los cuerpos de Höwell-Jolly (fragmentos de cromosomas procedentes de mitosis anómalas de los eritroblastos), presentes en la anemia megaloblástica y en el hipoesplenismo.

El examen del frotis de sangre periférica también es el método adecuado para llevar a cabo el *recuento de los reticulocitos* presentes en la sangre periférica, para lo cual se tiñe previamente la muestra con un colorante apropiado. El resultado se expresa en términos porcentuales con respecto al número total de hematíes maduros (valor normal: 0,5-2%), y es de gran interés para valorar la intensidad y la eficacia de la eritropoyesis. Dado que dicho porcentaje puede aumentar tanto si existe un incremento real de reticulocitos como si desciende el número de eritrocitos maduros, es preferible corregir el resultado poniéndolo en relación con el Htc; de esta forma se obtiene un nuevo dato, el índice reticulocitario (IR), cuyo cálculo matemático se lleva a cabo aplicando la fórmula siguiente:

$$\text{IR} = \text{Reticulocitos (\%)} \times \text{Htc paciente/Htc normal}$$

Otras pruebas en sangre periférica útiles en el estudio de la patología de la serie roja son las siguientes:

- Estado del *metabolismo del hierro* (sideremia, capacidad total del suero para fijar hierro y transferrina, ferritina y receptor soluble de la ferritina en el suero; v. cap. 51).
- Determinación de los niveles séricos de *ácido fólico* y *vitamina B₁₂*, y estudio de la absorción de esta última mediante la prueba de Schilling (v. cap. 13).
- *Electroforesis de la Hb*, para analizar su composición.
- *Prueba de Coombs* (v. más adelante).
- Estudios isotópicos para determinar, por ejemplo, la supervivencia de hematíes.

El examen de la **médula ósea** se realiza en una muestra de la misma obtenida mediante aspiración en el esternón o en la cresta ilíaca o bien a través de una biopsia de dichos huesos. Se analiza la morfología de los eritroblastos, lo que permite conocer su grado de diferenciación y proliferación, ya que la relación normal entre el número de células precursoras de los granulocitos y el de las precursoras de los eritrocitos (relación mieloeritroide) debe ser 3:1. Además, usando la reacción de Perls, podemos valorar, por ejemplo, el hierro contenido en el sistema mononuclear fagocítico

medular y el porcentaje de sideroblastos presentes en la médula ósea.

ANEMIA

Se define la anemia como el descenso de la concentración de Hb en la sangre por debajo de unos límites, que en el varón se sitúan en 12 g/dl y en la mujer en 11 g/dl; se acompaña de una disminución del Htc y una reducción, aunque no constante, del número de glóbulos rojos. Antes de establecer definitivamente la existencia de anemia, deben considerarse ciertos factores que modifican los niveles reales de Hb y del Htc. Por ejemplo, el incremento del volumen plasmático (p. ej., hiperhidratación, insuficiencia cardíaca congestiva, gestación) determina una disminución de la concentración de Hb y del Htc (**pseudoanemia**), mientras que la disminución del volumen plasmático (deshidratación) eleva ambos parámetros, lo que puede enmascarar la existencia de una verdadera anemia.

La mayor parte de los síntomas y signos de la anemia (**síndrome anémico**) son la expresión de un estado de hipoxia como consecuencia del descenso de la Hb (*hipoxia anémica*) (v. cap. 7). Dado que el tejido nervioso es el más vulnerable a la hipoxia, se comprende que el paciente anémico refiera, por ejemplo, cefalea, sensación vertiginosa, visión nublada, disminución de la concentración o irritabilidad. Asimismo, el aporte energético que precisa el músculo estriado para su contracción-relajación está estrechamente relacionado con la cantidad de oxígeno que recibe; por ello son síntomas habituales del síndrome anémico el cansancio y el dolor muscular. Cuando la anemia se ha instaurado lentamente destacan más los síntomas derivados de la actuación de los mecanismos compensadores de la hipoxia anémica, como taquicardia y disnea.

Por otro lado, la disminución del pigmento hemático y la vasoconstricción cutánea que actúa como mecanismo compensador de la hipoxia originan el dato fundamental en la exploración física: *palidez*; es preferible valorarla en las mucosas, las conjuntivas o el lecho subungueal. Es posible la auscultación de un soplo sistólico de carácter funcional debido a la menor viscosidad de la sangre, por lo que desaparece al corregir la anemia.

En función de su mecanismo básico, se distinguen dos grandes grupos de anemia (tabla 36-1):

- Anemia por defecto de eritropoyesis.
- Anemia por pérdida excesiva de hematíes.

ANEMIA POR DEFECTO DE ERITROPOYESIS

El trastorno puede localizarse en diversos niveles de la secuencia eritropoyética, y consistir en un defecto de proliferación o de diferenciación.

Tabla 36-1. Clasificación básica de la anemia

Anemia por defecto de eritropoyesis

Defecto proliferativo de la célula madre o de la célula progenitora eritropoyética

- Insuficiencia medular global (aplasia medular) o selectiva (aplasia pura de células rojas)
- Mieloptosis
- Anemia asociada con enfermedad crónica (anemia inflamatoria)

Defecto de diferenciación de la célula madre o de la célula progenitora eritropoyética

- Síndrome mielodisplásico
- Anemia diseritropoyética congénita

Defecto proliferativo de las células precursoras de los eritrocitos

- Anemia megaloblástica (déficit de cobalamina o ácido fólico)

Defecto de diferenciación de las células precursoras de los eritrocitos

- Anemia ferropénica
- Anemia sideroblástica
- Talasemia

Anemia por pérdida excesiva de hematíes

- Anemia aguda posthemorrágica
- Anemia hemolítica
 - Hemólisis corpuscular: membranopatía, hemoglobinopatía, enzimopatía
 - Hemólisis extracorpúscular inmune o no inmune

Defecto proliferativo de la célula madre o de la célula progenitora eritropoyética

Insuficiencia medular

El defecto proliferativo es consecuencia directa de una alteración del ADN, de una lesión celular por mecanismos inmunológicos o de la muerte celular por apoptosis; puede tratarse de un trastorno congénito (p. ej., en la infrecuente anemia de Fanconi) o, más habitualmente, adquirido, ya sea de causa conocida (p. ej., radiaciones ionizantes, antineoplásicos administrados a dosis altas, infecciones víricas) o no.

Cuando el defecto proliferativo es de la célula madre, además de la eritropoyesis también se altera la leucopoyesis y la trombopoyesis, desarrollándose una **insuficiencia medular global**, también llamada **aplasia medular**. En esta situación el contingente de células precursoras de las tres series hematopoyéticas es escaso o incluso nulo y, por consiguiente, en la sangre periférica disminuyen todas las células sanguíneas (pancitopenia): *anemia normocítica y normocrómica, leucopenia y trombocitopenia*; además, se constata un *descenso del índice reticulocitario* (<3).

Si se alteran selectivamente las células progenitoras determinadas para la eritropoyesis, el resultado será un fracaso exclusivo de esta línea celular: **insuficiencia medular selectiva o aplasia pura de células rojas**; cursa sólo con anemia normocítica y normocrómica.

Mieloptosis

En la mieloptosis no existe un fallo de las células progenitoras, sino que el tejido hematopoyético es reemplazado por células tumorales (p. ej., metástasis de tumores sólidos, células leucémicas), inflamatorias (p. ej., en la

tuberculosis) o fibras de colágeno (p. ej., mielofibrosis idiopática) que infiltran la médula ósea.

Anemia asociada con enfermedad crónica

La célula progenitora eritropoyética es intrínsecamente normal, pero recibe un estímulo proliferativo insuficiente. Se incluye aquí la anemia que acompaña a la insuficiencia renal crónica, debida fundamentalmente a una menor secreción de eritropoyetina por las células peritubulares del riñón.

Sin embargo, por su frecuencia, el paradigma es la anemia que se observa en el contexto de procesos inflamatorios (p. ej. infección, patología autoinmune) y tumorales, de ahí que se tienda a denominarla **anemia inflamatoria**. En su génesis intervienen varios mecanismos: *a)* citocinas proinflamatorias, como el TNF α y la IL-1, que inhiben la síntesis de eritropoyetina y, por tanto, la proliferación de la célula progenitora de la eritropoyesis; *b)* distribución anormal del hierro, vinculada a la acción de un reactante de fase aguda de la inflamación, la hepcidina (v. cap. 51), y *c)* acortamiento de la supervivencia media eritrocitaria debido a una intensificación de la fagocitosis de los hematíes en el sistema mononuclear fagocítico activado.

La expresión biológica es la siguiente:

- *Anemia generalmente normocítica y normocrómica.*
- *Descenso de la sideremia:* traduce el secuestro de hierro en el sistema mononuclear fagocítico.
- *Aumento de la concentración sérica de ferritina:* refleja no sólo el citado secuestro, sino también el aumento de su síntesis, por tratarse de un reactante de fase aguda de la inflamación.

Defecto de diferenciación de la célula madre o de la célula progenitora eritropoyética

Como consecuencia del defecto, se generan células precursoras de características morfológicas y funcionales anormales, muchas de las cuales mueren en la mé-

dula ósea antes de poder diferenciarse en los elementos formes maduros (un mecanismo relevante es la apoptosis). Por ello un rasgo característico de este tipo de trastorno es la *intensificación de la eritropoyesis ineficaz*, que, como es sabido, se trata de un fenómeno que en condiciones fisiológicas tiene escasa trascendencia.

En el **síndrome mielodisplásico** el defecto de la diferenciación se localiza en la célula madre y son ineficaces tanto la eritropoyesis como la leucopoyesis y la trombopoyesis; su expresión en sangre periférica es una *pancitopenia*. En las diferentes variedades de la rara **anemia diseritropoyética congénita** la alteración se localiza selectivamente en las células progenitoras determinadas para la eritropoyesis, y su consecuencia será sólo una *anemia*. En las dos situaciones citadas las células precursoras están presentes en el examen de la médula, aunque muestran anomalías morfológicas.

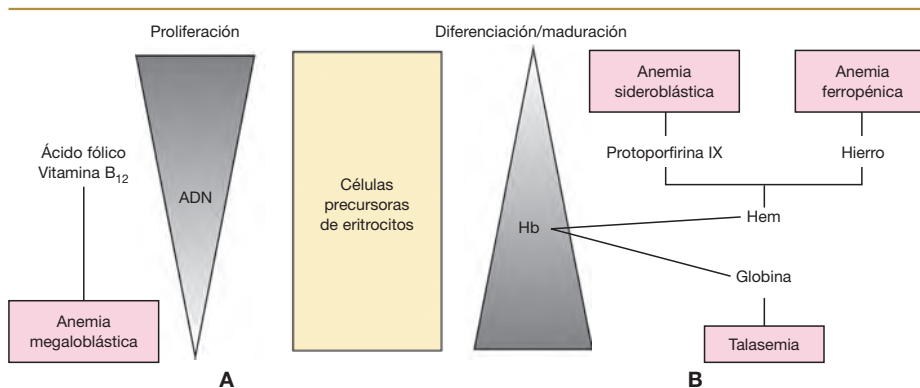
Defecto proliferativo de las células precursoras de los eritrocitos

Anemia megaloblástica

Teniendo en cuenta la estrecha relación existente entre la división de las células precursoras de eritrocitos, la duplicación de su contenido de ADN y el aporte de ácido fólico y cobalamina, se entiende que las causas del defecto proliferativo de dichas células sean los *déficit de cobalamina (vitamina B₁₂) o ácido fólico* (fig. 36-4 A). La anemia resultante se califica de megaloblástica porque los eritroblastos son de un tamaño mayor de lo normal (megaloblastos) como consecuencia de la reducción del número de mitosis. La causa más habitual de déficit de ácido fólico es su aporte insuficiente con la dieta, mientras que la deficiencia de cobalamina aparece cuando se altera su absorción intestinal, como ocurre en la denominada anemia perniciosa, en la cual existe un defecto de absorción de cobalamina por falta de secreción gástrica de factor intrínseco (gastritis crónica atrófica; v. cap. 12), y en la patología del íleon terminal (v. fig. 13-7).

Figura 36-4

Defectos de la proliferación (A) y de la diferenciación (B) de las células precursoras de los eritrocitos.



La expresión biológica de la anemia megaloblástica es la siguiente:

- **Anemia macrocítica y normocrómica:** en sangre periférica se constata un importante descenso del número de hematíes debido, por una parte, al trastorno proliferativo de sus precursores y, por otra parte, a un incremento de la eritropoyesis ineficaz fisiológica, puesto que los megaloblastos sucumben en la médula ósea. Al igual que los megaloblastos, los eritrocitos maduros son grandes y tienen forma ovalada (*ovalocitos*); esto condiciona un aumento del VCM (macrocitosis) y de la HCM (a mayor continente, mayor contenido), pero la CCMH es normal (normocromía).
- Datos biológicos de *hemólisis* (v. más adelante): expresan la exaltación de la eritropoyesis ineficaz.
- Posible descenso del número de granulocitos y plaquetas circulantes: es debido a que sus precursores también tienden a sucumbir en la médula ósea antes de generar las correspondientes células maduras (granulopoyesis y trombopoyesis ineficaces).
- Presencia de *megaloblastos* en el examen de la médula ósea.
- Disminución de los niveles en sangre de cobalamina o ácido fólico.

Defecto de diferenciación de las células precursoras de los eritrocitos

Se altera la hemoglobinosíntesis por alguno de los siguientes motivos (fig. 36-4 B): *a*) defecto de producción del hem, por déficit de hierro (anemia ferropénica), y mucho menos frecuentemente por un defecto de la síntesis mitocondrial de protoporfirina IX (anemia sideroblástica), y *b*) trastorno de la síntesis de globina (talasemia). Conviene recordar que la Hb A, que representa más del 90% del total de Hb, está constituida por dos cadenas α y dos cadenas β de globina; los otros tipos minoritarios son la Hb A₂, que posee dos cadenas α y dos δ , y la Hb F, con dos cadenas α y dos γ .

Anemia ferropénica

La causa más frecuente de anemia ferropénica es la pérdida de hierro por hemorragias pequeñas y repetidas, generalmente originadas en el tubo digestivo (*hemorragia digestiva oculta*, v cap. 18); otras posibles causas de ferropenia se consideran en el capítulo 51.

Los datos biológicos que identifican la anemia ferropénica son los siguientes:

- **Anemia microcítica e hipocrómica:** el recuento de hematíes se sitúa en los límites normales al no hallarse alterada la proliferación de sus precursores y, además, porque las células progenitoras son capa-

ces de responder al aumento de eritropoyetina que induce la hipoxia tisular. El tamaño de los hematíes es infranormal (microcitosis), lo que se refleja por un descenso del VCM; y al contener menos Hb, los eritrocitos son hipocrómicos, con el consiguiente descenso de la HCM y la CCMH (hipocromía).

- **Elevación de la ADE:** significa que en la muestra de sangre analizada coexisten glóbulos rojos de diferente tamaño; unos son pequeños, como resultado de la eritropoyesis ferropénica, y otros tienen mayor tamaño, ya que fueron generados en mejores condiciones de aporte de hierro.
- **Hiposideremia, incremento de la transferrina, de su receptor soluble y de la capacidad total del suero para fijar hierro, y descenso de la ferritinemia:** estas alteraciones se comentan en el capítulo 51.

Anemia sideroblástica

Puede tener su origen en la falta de actividad de alguna de las enzimas mitocondriales que intervienen en la síntesis de la protoporfirina (p. ej., efecto de tóxicos o medicamentos) o de sus coenzimas (p. ej., carencia de vitamina B₆). Al no poderse combinar con la protoporfirina IX para formar el hem, el hierro libre se deposita en exceso en los eritroblastos; por eso, con la tinción de Perls se objetiva un incremento del número de sideroblastos, y muchos de ellos se califican de «anillados» porque las partículas intramitocondriales de hierro adoptan una disposición circular en la célula.

Talasemia

Es un defecto congénito de la síntesis de alguna de las cadenas de la globina. (La palabra talasemia deriva del griego *thalassa*, mar, en alusión a la mayor incidencia de este trastorno en el área mediterránea.) Se distinguen diversos tipos de talasemia, cada uno de los cuales recibe el nombre de la cadena de la globina que deja de sintetizarse. La forma más común es la β -talasemia, cuyas manifestaciones biológicas más típicas son:

- **Anemia microcítica e hipocrómica.**
- **ADE normal:** a diferencia de la ferropenia, en la cual la ADE es alta, en la talasemia todos los hematíes circulantes son portadores de la misma alteración de la síntesis del hem y, por tanto, su tamaño es similar.
- **Datos biológicos de hemólisis:** al no poderse combinar con cadenas β , las cadenas α se hallan libres y, como son insolubles, precipitan en el interior de los eritroblastos, promoviendo la muerte en la médula ósea de un gran número de ellos (aumento de la eritropoyesis ineficaz). Asimismo, el exceso de cadenas α condiciona una menor flexibilidad de los hematíes.
- **Alteración del espectro electroforético de la Hb:** por ejemplo, en la β -talasemia la carencia de cadenas β

de globina determina un descenso de la Hb A, mientras que aumentan las modalidades de Hb constituida por otro tipo de cadenas (Hb A₂ y Hb F).

ANEMIA POR PÉRDIDA EXCESIVA DE HEMATÍES

La pérdida puede estar ocasionada por una hemorragia aguda (anemia aguda posthemorrágica) o por eritrocateresis excesiva (anemia hemolítica). El aumento de eritropoyetina, secundario a la hipoxia tisular que produce el descenso del número de hematíes circulantes, induce una respuesta medular compensadora que puede alcanzar hasta 10 veces la actividad normal de la eritropoyesis; este fenómeno se refleja en la sangre periférica por un incremento del número de reticulocitos circulantes (*reticulocitosis*) (fig. 36-5).

Anemia aguda posthemorrágica

Además del síndrome anémico, la relevancia clínica de la anemia aguda posthemorrágica estriba, sobre todo, en el descenso del volumen intravascular que conlleva, lo cual se manifiesta por hipotensión arterial y, en los casos más graves, por un estado de insuficiencia circulatoria global (*shock hipovolémico*).

Anemia hemolítica

Conviene advertir que el acortamiento de la supervivencia eritrocitaria no siempre se acompaña de anemia,

porque se puede llegar a compensar la pérdida de hematíes a través de un incremento de la eritropoyesis (fig. 36-5). Por ello, en adelante, se utilizará preferentemente el término **hemólisis** en lugar de anemia hemolítica.

Atendiendo a sus mecanismos básicos, se distinguen dos grandes modalidades de hemólisis:

- **Hemólisis corpuscular:** existe un defecto intrínseco del hematíe que condiciona su destrucción precoz; salvo en contadas excepciones, el defecto es congénito.
- **Hemólisis extracorpúscular:** el hematíe es intrínsecamente normal, pero se destruye como consecuencia de una alteración del medio que le rodea; la causa siempre es adquirida.

Considerando el lugar donde se produce la hemólisis, se diferencian:

- **Hemólisis extravascular:** la destrucción de los hematíes la realizan, fundamentalmente, los macrófagos del bazo. Un dato sugerente de esta modalidad de hemólisis es la constatación de un crecimiento de dicha víscera, que es debido a la hiperplasia que sufre el sistema mononuclear fagocítico esplénico al tener que ejercer mayor actividad fagocítica (*esplenomegalia «de esfuerzo»*).
- **Hemólisis intravascular:** los hematíes se destruyen en la propia circulación sanguínea.

Los datos biológicos que permiten reconocer la existencia de una hemólisis y orientar su origen son:

- **Hiperbilirrubinemia no conjugada y aumento de urobilinógeno en la orina:** estas alteraciones son el resultado de la degradación de la Hb liberada en exceso en el sistema mononuclear fagocítico (v. cap. 14); son, por tanto, datos de *hemólisis extravascular*.
- **Disminución o ausencia de haptoglobina sérica:** la haptoglobina es una proteína plasmática que se une a la Hb liberada al destruirse los hematíes en el torrente circulatorio, y el descenso de su concentración se explica porque el complejo haptoglobina-Hb es aclarado por el sistema mononuclear fagocítico. Si una vez consumida la haptoglobina aún persiste Hb libre en la sangre (*hemoglobinemia*), como ocurre en la hemólisis intravascular intensa, el plasma adquiere una coloración rojiza o marrón. La Hb libre puede excretarse por la orina (*hemoglobinuria*), a la que confiere un aspecto rojizo oscuro; parte de la Hb filtrada en el glomérulo es reabsorbida en las células tubulares, donde el hierro se deposita en forma de hemosiderina y, al descamarse dichas células, puede detectarse en la orina (*hemosiderinuria*). Cuando la

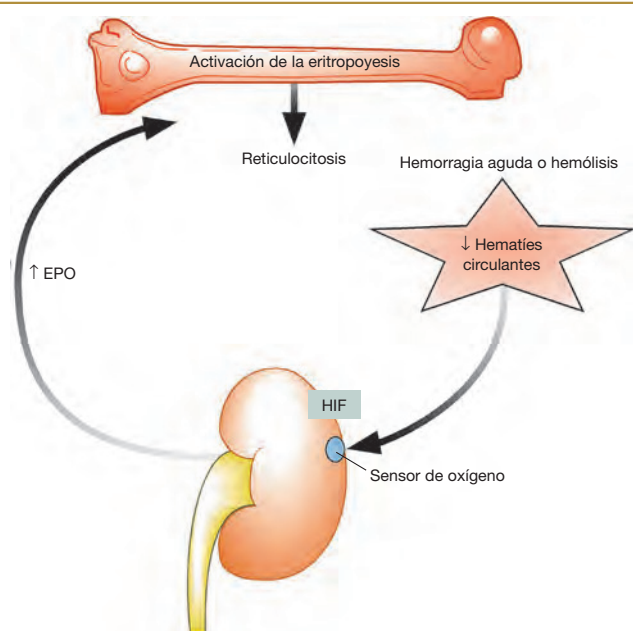


Figura 36-5 Respuesta medular en las anemias por pérdida excesiva de hematíes.

hemólisis es masiva, la Hb libre en la luz de los túbulos puede llegar a ser causa de necrosis tubular aguda e insuficiencia renal aguda. Todos los datos incluidos en este apartado son propios de la *hemólisis intravascular*.

- **Incremento de *lacticodehidrogenasa sérica*:** esta enzima se vierte a la sangre desde los hematíes destruidos.
- **Aumento del índice reticulocitario (≥ 3):** es una muestra del incremento compensador de la eritropoyesis.

Hemólisis corpuscular

El hecho común que caracteriza la hemólisis corpuscular congénita es la rigidez eritrocitaria: los hematíes pierden su flexibilidad y quedan atrapados, sobre todo, en la pulpa roja del bazo, donde son fagocitados y destruidos por los macrófagos; es decir, en este grupo de trastornos la hemólisis es generalmente extravascular. La rigidez puede ser consecuencia de una alteración de la membrana eritrocitaria (membranopatía), de la Hb que contiene el hematíe (hemoglobinopatía) o de su dotación enzimática (enzimopatía):

- **Membranopatía:** el ejemplo más relevante es la *esferocitosis hereditaria*; en esta enfermedad existe un defecto de alguna de las proteínas del esqueleto de la membrana eritrocitaria (p. ej., la espectrina o la anquirina) que se fijan a la bicapa lipídica y la sostienen, lo que condiciona que la membrana pierda estabilidad y el hematíe adopte una forma esférica (*esferocito*), lo que le confiere rigidez.
- **Hemoglobinopatía:** la anormalidad de la molécula de Hb puede ser la sustitución de un determinado aminoácido en una de las cadenas de globina (paradigma: drepanocitosis) o un defecto de la síntesis de alguna de las moléculas de globina (p. ej., β -talasemia).

La *drepanocitosis* es mucho más frecuente en individuos de raza negra y se caracteriza porque los hematíes contienen Hb S, que se diferencia de la Hb normal porque en una de las cadenas de globina el ácido glutámico ha sido sustituido por valina. Este cambio determina que en condiciones de baja presión parcial de oxígeno, como son las de la microcirculación, la globina anómala polimerice y se formen largas fibras de Hb S que distorsionan la estructura normal del hematíe y lo convierten en una célula en forma de hoz (*hematíe falciforme*, que es lo que significa desde el punto de vista etimológico el término drepanocitosis) (fig. 36-6). Los hematíes falciformes son rígidos y, asimismo, se adhieren a las células endoteliales de los vasos de la microcirculación donde, por una parte, se produce su lisis y, por otra parte, se forman pequeños agregados que ocluyen la luz, causando microinfartos en diversas estructuras (p. ej., bazo, cerebro, hueso) (fig. 36-6).

Globina (Hb S)

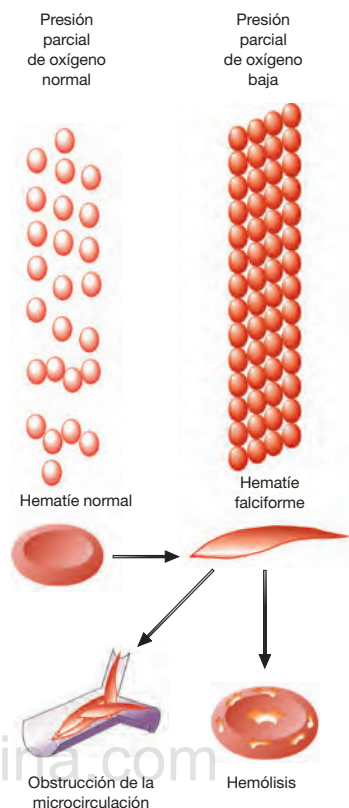


Figura 36-6 Drepanocitosis. Cambios en la molécula de globina y consecuencias.

En la β -talasemia, junto con un trastorno de la diferenciación de los precursores de los eritrocitos (v. antes), se produce hemólisis porque el exceso de cadenas α condiciona una menor flexibilidad de los hematíes.

- **Enzimopatía:** hay una alteración cuantitativa o cualitativa de alguna de las enzimas que intervienen en el metabolismo eritrocitario (fig. 36-7).

El *déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa* es el más frecuente y constituye el modelo de enzimopatía de la vía pentosafosfato, que es la que protege al hematíe frente a la acción de sustancias oxidantes gracias a la formación de NADPH y glutatión reducido. Al administrar determinados medicamentos con acción oxidante (p. ej., antipiréticos o antipalúdicos de síntesis) o al ingerir habas tiernas, de cuyo metabolismo surgen productos oxidantes (de ahí que en este caso se hable de favismo), se produce: *a*) oxidación de la Hb, formándose metahemoglobina y precipitando las cadenas de la globina en la cara interna de la membrana del hematíe (cuerpos de Heinz), lo que disminuye su flexibilidad, y *b*) desnaturaliza-

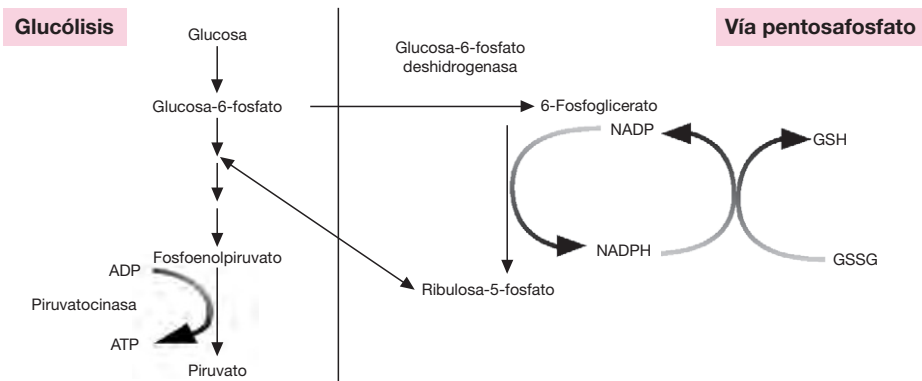


Figura 36-7 Vías metabólicas del hematíe, indicando las enzimas cuya deficiencia es más frecuente. La glucólisis proporciona energía (ATP) para conservar la forma de disco bicóncavo del hematíe y la flexibilidad de su membrana. El mantenimiento de la Hb en estado reducido (hierro en forma ferrosa o Fe^{2+}), que es la forma soluble de la Hb, es una función propia de la vía pentosafofosfato, al generarse en ella sustancias con capacidad reductora, como el NADPH, que transforma el glutatión oxidado (GSSG) en glutatión reducido (GSH).

ción de la espectrina del esqueleto de la membrana eritrocitaria, lo que también lleva consigo rigidez del hematíe. En estas condiciones, el eritrocito acaba por destruirse ya en el torrente circulatorio (hemólisis intravascular).

El *déficit de piruvatocinasa* es una enzimopatía que afecta a la glucólisis, alterando la producción de energía (ATP) necesaria para que el hematíe mantenga su flexibilidad.

Como ejemplo de **hemólisis corpuscular adquirida**, cabe citar una enfermedad muy poco frecuente: la *hemoglobinuria paroxística nocturna*. En este caso la hemólisis surge porque, a partir de un clon mutado de células madre, se generan hematíes que tienen la particularidad de ser más sensibles a la acción lítica del complemento, y se destruyen en el torrente circulatorio. La hemólisis es preferentemente nocturna porque entonces el pH de la sangre es más ácido, lo que facilita la activación del complemento. Como el defecto también lo presentan los granulocitos y las plaquetas, se puede llegar a producir una lisis de las tres series hematopoyéticas (*pancitopenia*).

Hemólisis extracorpóscular

En la destrucción de los hematíes puede intervenir o no el sistema inmune. En la **hemólisis extracorpóscular de origen inmune** los anticuerpos (IgG, IgM) se depositan sobre la membrana de los hematíes, y posteriormente se produce hemólisis, que puede ser intravascular (cuando interviene IgM, con la subsiguiente activación total del sistema del complemento) o extravascular (si actúa la IgG, con activación parcial de dicho sistema, hasta C_3); en todos los casos interviene una reacción inmune de tipo II (v. fig. 4-7). Los anticuerpos implicados pueden ser de tres tipos:

- **Autoanticuerpos (hemólisis autoinmune):** surgen en el contexto de ciertas enfermedades víricas, sistémicas o neoplásicas o sin una patología subyacente. Según la temperatura a la cual promueven preferentemente la hemólisis, se distinguen autoanticuerpos calientes (inmunoglobulinas de tipo IgG, que actúan a 37°C), fríos (IgM, que lo hacen a temperaturas inferiores a 37°C) o, con menor frecuencia, bifásicos (IgG, que se fijan a los hematíes a temperaturas bajas y los hemolizan a 37°C).
- **Anticuerpos relacionados con medicamentos:** a) los anticuerpos están dirigidos contra un medicamento (p. ej., penicilina) unido a proteínas de la membrana del hematíe, y de paso producen la lisis eritrocitaria; b) el fármaco (p. ej., antipalúdico) y los anticuerpos antifármaco forman un complejo inmune que se deposita en el hematíe, y la subsiguiente activación del complemento lo destruye, y c) los autoanticuerpos van dirigidos directamente contra neoantígenos del hematíe, que se expresan en su membrana por acción de un determinado medicamento (el ejemplo paradigmático es el antihipertensivo alfa-metildopa). En los dos primeros casos se trata de reacciones de hipersensibilidad frente al fármaco, y en el tercero de autoinmunidad.
- **Alloanticuerpos:** son causantes de la reacción hemolítica postransfusional que se presenta cuando los hematíes transfundidos contienen antígenos contra los cuales el individuo que recibe la transfusión posee anticuerpos; y de la enfermedad hemolítica del recién nacido, por incompatibilidad entre los antígenos eritrocitarios del feto y los de la madre.

La presencia de anticuerpos dirigidos contra los hematíes se demuestra mediante la prueba antiglobulina (*prueba de Coombs*) (fig. 36-8).

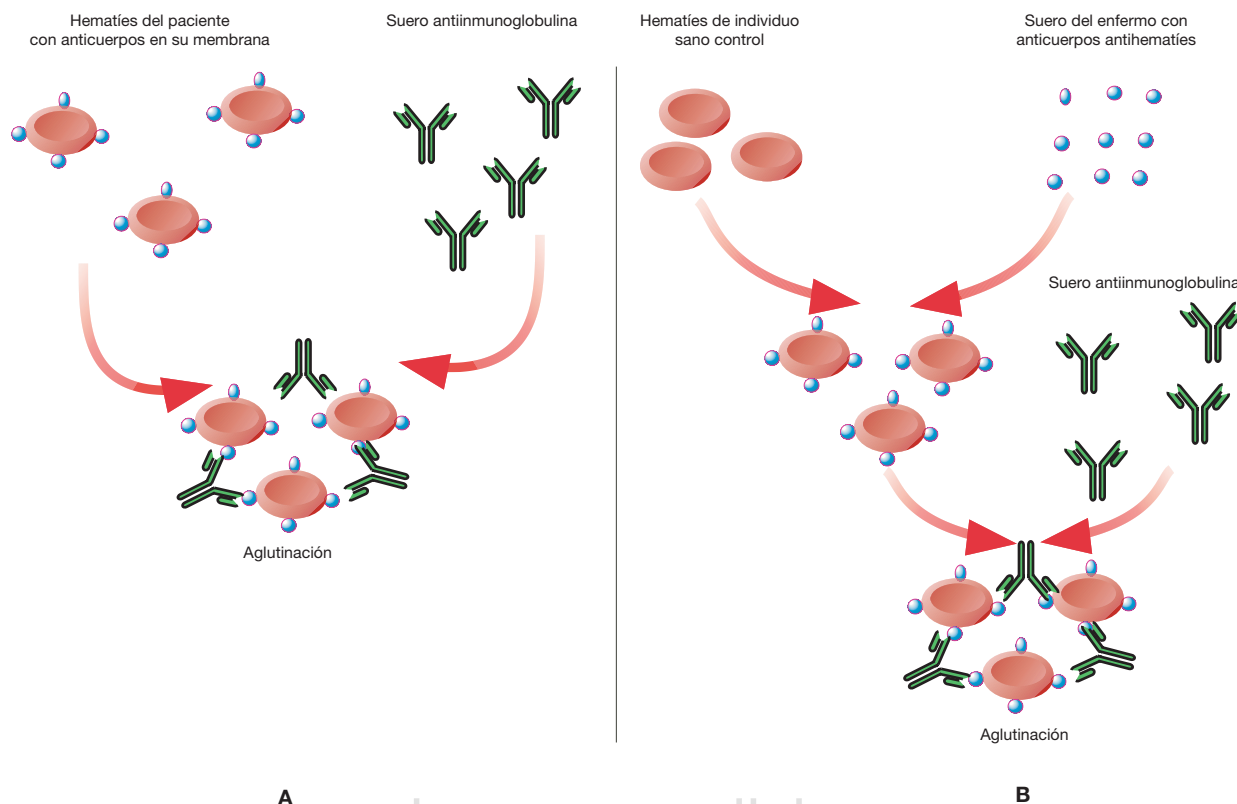


Figura 36-8

Prueba de Coombs directa (A) e indirecta (B). En la prueba de Coombs directa los hematíes del paciente se incuban con suero antiinmunoglobulina, lo que provoca la aglutinación eritrocitaria si los anticuerpos contra los hematíes están depositados en su membrana. En la prueba de Coombs indirecta el suero del enfermo se incuba con hematíes de un individuo sano control, y si en dicho suero hay anticuerpos libres capaces de fijarse a antígenos de los hematíes (p. ej., aloanticuerpos) se producirá su aglutinación al añadir el suero antiinmunoglobulina.

La hemólisis extracorpóscular de **origen no inmune** puede ser debida a:

- **Traumatismo eritrocitario:** los hematíes se destruyen por impactos externos (p. ej., la compresión que ejercen las masas musculares durante el ejercicio intenso), internos (p. ej., el producido por una prótesis valvular cardíaca) o al pasar por vasos de la microcirculación en cuya luz se ha depositado fibrina (p. ej., en el síndrome de coagulación intravascular diseminada), lo que también recibe la denominación de *hemólisis microangiopática*. En todos los casos la hemólisis es intravascular y es posible observar en la sangre periférica fragmentos de hematíes rotos (*esquizocitos*).
- **Acción tóxica directa** sobre los hematíes: la ejercen ciertos microorganismos que los parasitan (p. ej., *Plasmodium spp.*), y agentes físicos (calor) o químicos (arsénico, cobre, plomo, etc.). La hemólisis es intravascular.
- **Actividad excesiva del sistema mononuclear fagocítico:** es el factor determinante de la anemia del

hiperesplenismo, y asimismo contribuye a la génesis de la anemia asociada con una enfermedad crónica.

POLICITEMIA

Aunque el significado literal de los vocablos policitemia o poliglobulia es «muchas células en la sangre», lo que presupone una mayor celularidad roja, blanca y plaquetaria, en el lenguaje médico habitual ambos se utilizan como sinónimos de eritrocitosis, es decir, un aumento del número de hematíes circulantes.

En rigor, el dato definitivo que identifica una policitemia es el aumento de la masa globular eritrocitaria (≥ 36 ml/kg en el varón y ≥ 32 ml/kg en la mujer); se acompaña de un incremento de la volemia. Sin embargo, por tratarse de un estudio complejo, en la práctica se recurre habitualmente a una determinación equivalente y mucho más sencilla: el valor Htc; y así, se diagnostica policitemia cuando el Htc se halla por encima del 55%

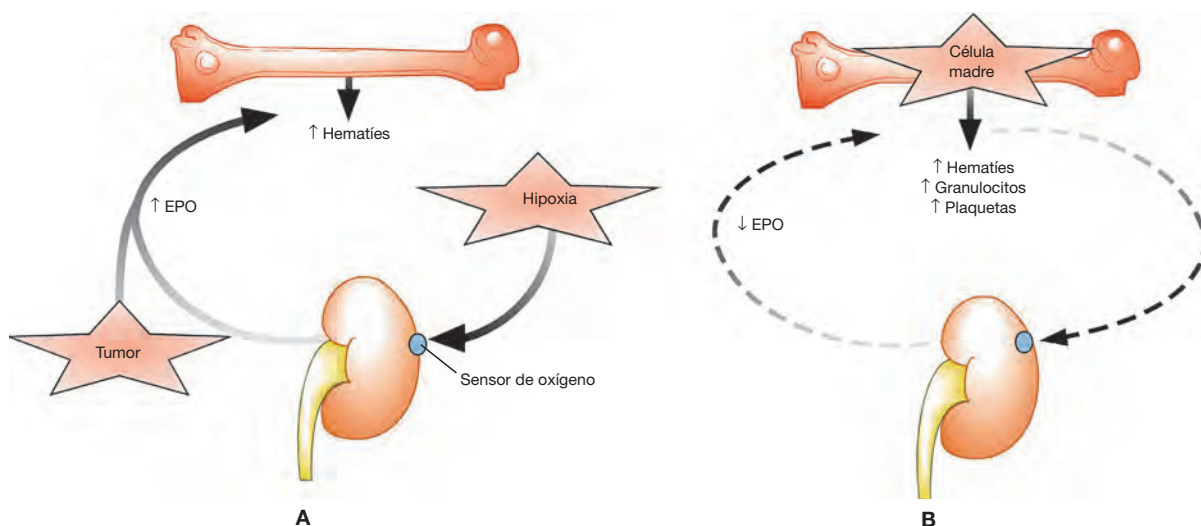


Figura 36-9 Policitemia secundaria a un aumento de secreción de eritropoyetina (A) y a una neoplasia de la célula madre (policitemia vera) (B).

en el varón y del 50% en la mujer. Hay que tener en cuenta que las variaciones del Htc no reflejan necesariamente las de la masa globular eritrocitaria, ya que, como se ha indicado antes, el descenso del volumen plasmático determina un incremento del Htc sin modificación de la masa eritrocitaria; en contraste con la policitemia genuina, esta situación se denomina **seudopolicitemia** (o policitemia relativa), y se observa cuando se contrae el espacio extracelular (v. cap. 52).

Los mecanismos de la policitemia se sintetizan como sigue:

- **Aumento de la secreción de eritropoyetina** (fig. 36-9 A): lo habitual es que se deba al *estímulo fisiológico de la hipoxia tisular*. En la práctica, la policitemia es más frecuente en la hipoxia hipoxémica crónica; asimismo, cuando la Hb tiene una alta afinidad por el oxígeno (p. ej., determinadas hemoglobinopatías) éste se libera menos a los tejidos, produciéndose una hipoxia tisular que estimula la secreción de eritropoyetina. En ocasiones la producción excesiva de eritropoyetina es *autónoma*, por ejemplo, por tumores renales, hepáticos o cerebelosos.
- **Proliferación monoclonal de la célula madre** (fig. 36-9 B): es la causa de la denominada *policitemia vera*, un trastorno neoplásico incluido entre los síndromes mieloproliferativos (v. cap. 37); como prolifera la célula madre, además de los glóbulos rojos

también aumentan los granulocitos y las plaquetas. Al ser autónoma, la eritropoyesis excesiva no sólo no depende de la eritropoyetina, sino que el incremento del número de hematíes circulantes frena la secreción de dicha sustancia, reduciéndose sus niveles circulantes.

MANIFESTACIONES

El exceso de glóbulos rojos otorga a la piel y las mucosas un color rojizo (eritrosis), con un tinte violáceo por coexistir con cianosis (v. cap. 7). Sin embargo, la consecuencia más relevante de la policitemia es la **hiperviscosidad sanguínea**; es decir, un mayor roce entre las células sanguíneas y las moléculas del plasma. De acuerdo con la ley de Poiseuille (v. cap. 24), la hiperviscosidad opone resistencia al flujo sanguíneo y, consecuentemente, se produce un enlentecimiento circulatorio que conlleva *hipoxia isquémica* y, además, es un factor de riesgo para el desarrollo de *trombosis*. La hipoxia afecta especialmente al sistema nervioso y, debido a ello, se presenta cefalea, visión borrosa, insomnio, «mareos», etc.

Tanto el aumento de la resistencia periférica al flujo sanguíneo, determinado por la hiperviscosidad, como la hipervolemia vinculada al incremento de glóbulos rojos, son factores que pueden propiciar una *insuficiencia cardíaca* al aumentar, respectivamente, la poscarga y la precarga.

PUNTOS CLAVE

- Bajo la influencia de factores de crecimiento, la célula madre hematopoyética evoluciona consecutivamente a células progenitoras de las diferentes líneas celulares de la hematopoyesis y a células precursoras de los elementos formes maduros, adquiriendo progresivamente un mayor grado de diferenciación (maduración) celular y una menor capacidad proliferativa.
- La hipoxia tisular activa un factor de transcripción inducible por hipoxia, denominado HIF-1, promotor de la síntesis de eritropoyetina.
- La proliferación de los precursores de los eritrocitos requiere la presencia de cobalamina y ácido fólico, gracias a los cuales se duplica el contenido nuclear de ADN; su diferenciación, vinculada a la adquisición de Hb o hemoglobinosíntesis, precisa el aporte del grupo hem (hierro unido a protoporfirina IX) y de globina.
- Aproximadamente, el 10% de las células precursoras se destruyen en la médula antes de generar eritrocitos (eritropoyesis ineficaz).
- El envejecimiento de los hematíes determina una mayor rigidez de los mismos, quedando detenidos en la microcirculación, siendo fagocitados por los macrófagos (sobre todo los del bazo) y destruidos en su interior (eritrocateresis); el hierro se reutiliza para sintetizar hem, y la protoporfirina se transforma en bilirrubina.
- Anemia: descenso de la concentración de Hb en la sangre por debajo de 12 g/dl en el varón y de 11 g/dl en la mujer.
- La anemia puede ser debida a un defecto proliferativo o de diferenciación de las células que participan en la eritropoyesis, así como a una pérdida excesiva de hematíes.
- Un defecto proliferativo de la célula madre o de la célula progenitora eritropoyética es el mecanismo de la insuficiencia medular (aplasia medular), afectándose la eritropoyesis, la leucopoyesis y la trombopoyesis. En la anemia inflamatoria, además de un defecto proliferativo de la célula progenitora de la eritropoyesis por acción de citocinas inflamatorias, intervienen una distribución anormal de hierro y un acortamiento de la vida media de los hematíes.
- El defecto proliferativo de las células precursoras de los eritrocitos tiene como origen un déficit de cobalamina o ácido fólico (anemia megaloblástica), mientras que su defecto de diferenciación puede deberse a un trastorno en la producción del hem (anemia ferropénica o anemia sideroblástica) o de la globina (talasemia).
- Se diferencian dos formas de anemia por pérdida excesiva de hematíes: anemia aguda posthemorrágica y anemia hemolítica (acortamiento de la supervivencia media de los hematíes). En ambos casos, como muestra del incremento compensador de la actividad eritropoyética, aumenta el número de reticulocitos circulantes.
- En la hemólisis corpuscular existe un defecto intrínseco del hematíe, generalmente congénito, que condiciona la rigidez de su membrana y la destrucción precoz de la célula; el defecto puede ser de la estructura de la membrana, de la molécula de Hb o de algunas de las enzimas del eritrocito.
- En la hemólisis extracorpúscular el hematíe es normal, pero se destruye como consecuencia de una agresión de naturaleza inmune o de otro tipo.
- En la hemólisis intravascular los hematíes se destruyen en la propia circulación (p. ej., efecto de anticuerpos IgM), mientras que en la hemólisis extravascular lo hacen en el sistema mononuclear fagocítico del bazo (p. ej., al ser más rígidos). La hiperbilirrubinemia no conjugada es un dato de hemólisis extravascular, mientras que la disminución o ausencia de haptoglobina sérica lo es de hemólisis intravascular.
- Policitemia: valor Htc por encima de 55% en el varón y de 50% en la mujer.
- La policitemia puede deberse a un aumento de la secreción de eritropoyetina, como respuesta a hipoxia tisular a una producción autónoma de eritropoyetina, o a una proliferación monoclonal de la célula madre eritropoyética (policitemia vera).
- La consecuencia más importante de la policitemia es la hiperviscosidad sanguínea.

PATOLOGÍA DE LA SERIE BLANCA, DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS Y DEL BAZO

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

TRASTORNOS CUANTITATIVOS DE LOS LEUCOCITOS

Neutrofilia
Neutropenia
Trastornos cuantitativos de los eosinófilos
Trastornos cuantitativos de los basófilos
Trastornos cuantitativos de los linfocitos
Trastornos cuantitativos de los monocitos

ALTERACIONES FUNCIONALES DE LOS GRANULOCITOS

PROLIFERACIONES AUTÓNOMAS DE LOS LEUCOCITOS

Síndromes mieloproliferativos crónicos
Síndromes mieloproliferativos agudos
Síndromes linfoproliferativos
Gammopatías monoclonales
Proliferaciones neoplásicas del sistema mononuclear fagocítico

PATOLOGÍA DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS Y DEL BAZO

Adenopatías y esplenomegalia
Hiperesplenismo e hipoesplenismo

- **Hemograma:** informa del número de leucocitos circulantes ($4,5-11,5 \times 10^9/l$) y de la distribución de cada tipo celular, ya sea expresada en porcentaje del total de leucocitos, lo que se conoce como *fórmula leucocitaria*, o en valor absoluto, que se determina mediante contadores automáticos (tabla 37-1).
- **Frotis de sangre periférica:** se valora principalmente la presencia de células precursoras en la circulación, un hecho que tiene significado patológico. También pueden constatar algunas curiosas alteraciones morfológicas de los neutrófilos, como la anomalía de Pelger-Hüet, consistente en que el núcleo sólo tiene dos lobulaciones, o la del síndrome de Chédiak-Higashi, en la cual los neutrófilos muestran gránulos de gran tamaño, que en realidad son lisosomas gigantes.
- **Examen de la médula ósea:** es útil para conocer las características de los precursores de los leucocitos, detectar células hematológicas de carácter neoplásico y analizarlas mediante tinciones histoquímicas, estudios citogenéticos, moleculares, etc.
- **Fenotipo:** sirve para conocer el tipo de proteínas que expresan los leucocitos en su membrana, para lo cual se usan anticuerpos monoclonales marcados.

Tabla 37-1. Leucocitos: fórmula leucocitaria (%) y valores absolutos

	Porcentaje	Valor absoluto ($\times 10^9/l$)
Leucocitos	—	4,5-11,5
Cayados	0,2-5	0,01-0,02
Neutrófilos	55-70	2,5-7,5
Eosinófilos	1-4	0,05-0,5
Basófilos	0-1	0,01-0,15
Linfocitos	17-45	1,3-4,0
Monocitos	2-8	0,15-0,9

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Las principales pruebas de laboratorio útiles para el estudio de la patología de la serie blanca son:

TRASTORNOS CUANTITATIVOS DE LOS LEUCOCITOS

Se denomina **leucocitosis** a la elevación del recuento total de leucocitos (mayor de $11,5 \times 10^9/l$). Considerando la distribución de los diferentes tipos celulares, es comprensible que, por lo general, la leucocitosis sea debida a un aumento del número de neutrófilos (**neutrofilia**); en otras palabras: suelen coexistir leucocitosis y neutrofilia. Es menos frecuente que la leucocitosis esté ocasionada por un incremento del número de linfocitos (linfocitosis). La situación opuesta a la leucocitosis es la **leucopenia** (recuento total de leucocitos menor de $4,5 \times 10^9/l$) que, por las mismas razones, suele obedecer a un descenso de neutrófilos en la sangre (**neutropenia**).

NEUTROFILIA

Los mecanismos de neutrofilia son:

- **Aumento de catecolaminas circulantes:** induce el paso de neutrófilos desde el compartimento de reserva marginal al compartimento circulante; es el mecanismo de la neutrofilia que se observa en situaciones de estrés (p. ej., emociones intensas, ejercicio físico).
- **Fenómeno reactivo:** la neutrofilia surge como integrante de la respuesta inflamatoria en infecciones, generalmente por bacterias y hongos (es poco frecuente en las infecciones víricas), necrosis isquémica, traumatismos, etc. Intervienen citocinas proinflamatorias, que actúan: a) promoviendo la liberación a la

sangre periférica de la reserva medular de neutrófilos, y b) estimulando la granulopoyesis neutrófila, al activar el factor estimulante de colonias granulocíticas (efecto de IL-1). Por todo ello, se comprende que en los procesos inflamatorios la neutrofilia se acompañe a menudo de la presencia en la sangre periférica de un porcentaje excesivo de células precursoras de los granulocitos, habitualmente células en banda y, a veces, también precursoras más inmaduras (metamielocitos); este hecho se conoce como *desviación a la izquierda* de la fórmula leucocitaria (fig. 37-1).

En el concepto de **reacción leucemoide neutrofílica** se incluye la asociación de leucocitosis y neutrofilia muy intensas y la presencia en sangre periférica de células precursoras de los granulocitos. Constituye un fenómeno reactivo frente a infecciones bacterianas graves, y debe diferenciarse de las leucemias mieloides, que no son proliferaciones reactivas sino monoclonales, es decir, neoplásicas (v. más adelante, Síndromes mieloproliferativos).

El término **leucoeritroblastosis** significa que, junto con una neutrofilia, están presentes en la sangre periférica células precursoras tanto de los granulocitos como de los glóbulos rojos (eritroblastos). Dichos precusores logran acceder a la sangre cuando desaparece la barrera constituida por la pared de los vasos de la médula ósea, lo cual puede tener dos orígenes: a) desestructuración de la arquitectura medular (p. ej., debida a infiltración de la médula ósea por células tumorales o tejido conectivo), y b) desarrollo de focos de hematopoyesis fuera de la médula ósea (metaplasia mieloide), carentes de barrera vascular.

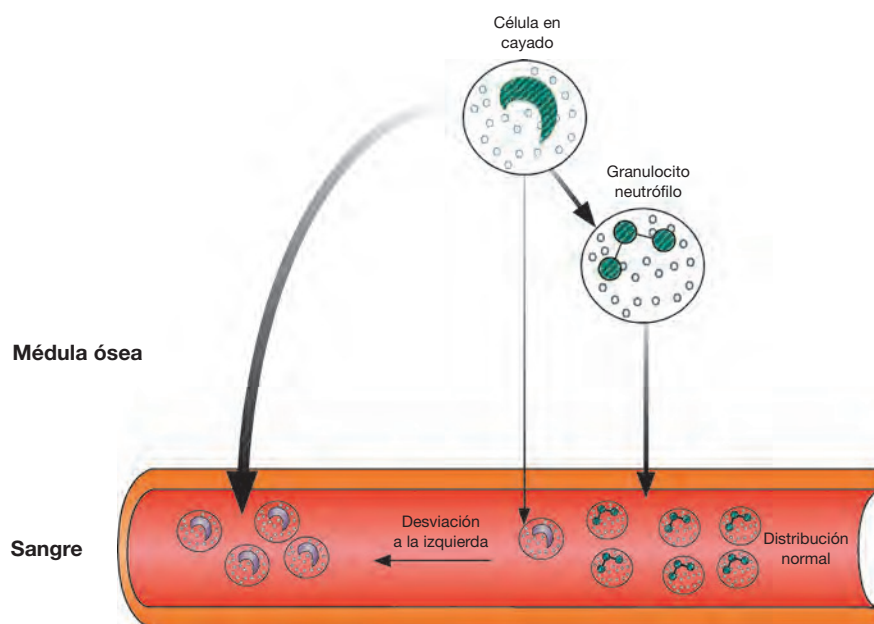


Figura 37-1 Desviación a la izquierda de la fórmula leucocitaria.

NEUTROPENIA

Aunque se desconoce el mecanismo de algunas neutropenias, y a menudo son varios los que actúan, puede afirmarse con fines didácticos que el descenso del número de neutrófilos circulantes es debido a un fracaso de la granulopoyesis (por ello se habla de **neutropenia central**) o a una pérdida de neutrófilos circulantes (**neutropenia periférica**). El grado extremo de neutropenia (número de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$) recibe el nombre de **agranulocitosis**.

Neutropenia central

Es debida a:

- **Defecto proliferativo:** si afecta a la célula madre, la neutropenia se inscribe en el contexto de una insuficiencia medular global o *aplasia medular* (v. cap. 36). También es posible que el trastorno proliferativo incida exclusivamente en las células progenitoras determinadas para la granulopoyesis neutrófila (*insuficiencia medular selectiva*). Esta última puede ser congénita, como es el caso en la neutropenia cíclica, llamada así porque aparece de forma recurrente a intervalos regulares de tiempo; o bien de causa adquirida, como ocurre en la neutropenia asociada con infecciones víricas (sobre todo en los niños) o producida por la acción tóxica de determinados medicamentos (en esta circunstancia es frecuente la agranulocitosis).
- **Granulopoyesis ineficaz:** los precursores de los granulocitos neutrófilos son anormales desde el punto de vista morfofuncional, y muchos de ellos sucumben en la médula ósea antes de generar células maduras. Esta situación se presenta en el *síndrome mielodisplásico* y en los *déficit de cobalamina o de ácido fólico*.

Neutropenia periférica

Se produce a consecuencia de:

- **Destrucción inmunológica de neutrófilos (neutropenia inmune):** a) mediada por autoanticuerpos (*neutropenia autoinmune*), que se presenta en el contexto de una enfermedad autoinmune (p. ej., lupus eritematoso sistémico) o sin patología subyacente conocida; b) por *anticuerpos relacionados con medicamentos* (neutropenia por hipersensibilidad), y c) debida a *aloanticuerpos* (neutropenia neonatal). La reacción inmune implicada es la que actúa en la hemólisis inmunológica (reacción de tipo II; v. fig. 4-7).
- **Distribución anormal o consumo excesivo de neutrófilos:** se incluye aquí la neutropenia del hiperesplenismo (v. más adelante), debida al secuestro de neutrófilos en el bazo, y la que acompaña a las infec-

ciones graves como consecuencia del acceso masivo de leucocitos circulantes hacia el tejido afectado, donde intervienen en el proceso inflamatorio.

Manifestaciones

Conociendo el papel fundamental que desempeñan los neutrófilos en la defensa contra bacterias extracelulares y hongos, es lógico que la consecuencia más trascendente de la neutropenia intensa, como la agranulocitosis, sea el desarrollo de infecciones graves por dichos gérmenes. De forma característica, se afectan las mucosas orofaríngea, rectal y vaginal (*mucositis*), produciéndose ulceraciones necróticas y dolorosas. Es también típico que las lesiones citadas tengan un escaso contenido purulento debido a la ausencia de neutrófilos, que son las células originarias del pus; la deficiente respuesta inflamatoria también determina una menor expresividad radiológica de las infecciones del parénquima pulmonar.

TRASTORNOS CUANTITATIVOS DE LOS EOSINÓFILOS

La alteración cuantitativa más habitual es el incremento de eosinófilos en sangre periférica (**eosinofilia**). Teniendo en cuenta que los eosinófilos intervienen en la hipersensibilidad de tipo I y en la defensa frente a helmintos, es fácil comprender la presencia de eosinofilia en situaciones patológicas producidas por ese tipo de reacción inmune (p. ej., asma bronquial, urticaria, fiebre del heno, etc.; v. cap. 4), así como en helmintiasis; en ambos casos la eosinofilia es el resultado de una mayor actividad proliferativa de los progenitores medulares de los eosinófilos por efecto de la IL-5.

Cuando no se encuentre una causa que justifique la eosinofilia, se establecerá el diagnóstico de *síndrome hipereosinofílico idiopático*; en esta situación, además de existir un número muy elevado de eosinófilos en sangre periférica, dichas células infiltran los tejidos, donde liberan sustancias que los dañan (p. ej., proteína mayor básica, neurotoxina y otras); la lesión más característica del síndrome hipereosinofílico es la cardíaca. Las eosinofilias más intensas son la que acompaña a las helmintiasis y la del síndrome hipereosinofílico idiopático.

La disminución de eosinófilos circulantes (**eosinofilia**) se observa en la fase aguda de infecciones bacterianas y víricas, y en situaciones en las que existe un exceso de función de glucocorticoides.

TRASTORNOS CUANTITATIVOS DE LOS BASÓFILOS

La **basofilia** o aumento del número de basófilos circulantes, se observa en la hipersensibilidad y, sobre todo, en los síndromes mieloproliferativos.

TRASTORNOS CUANTITATIVOS DE LOS LINFOCITOS

El aumento del número de linfocitos en la sangre (**linfocitosis**) puede ser la expresión de un fenómeno reactivo frente a infecciones víricas (en particular por el virus de Epstein-Barr y por citomegalovirus) o el resultado de una proliferación autónoma de la línea linfoide (p. ej., en la leucemia linfática crónica). A veces la proliferación linfoide reactiva determina una linfocitosis muy intensa, y como puede plantear dudas sobre la posible existencia de una leucemia se la califica de **reacción leucemoide linfocítica**; un detalle diferenciador interesante es que en la reacción leucemoide linfocítica están presentes en la sangre periférica los llamados virocitos, que son linfocitos activados por antígenos víricos.

Una circunstancia asociada de forma característica con un descenso de los linfocitos circulantes (**linfopenia**) es la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, que destruye los linfocitos T CD4+.

TRASTORNOS CUANTITATIVOS DE LOS MONOCITOS

Al ser fundamental la intervención del monocito-macrófago en la defensa contra bacterias de crecimiento intracelular facultativo, las infecciones producidas por estos agentes (p. ej., tuberculosis, brucelosis) se acompañan de un incremento de los monocitos circulantes (**monocitosis**).

ALTERACIONES FUNCIONALES DE LOS GRANULOCITOS

Su estudio se lleva a cabo en el capítulo 4 (v. Inmunodeficiencia).

PROLIFERACIONES AUTÓNOMAS DE LOS LEUCOCITOS

Se trata de proliferaciones que escapan al control de los factores fisiológicos que regulan la hematopoyesis; es decir, son neoplasias hematológicas. Se considerarán por separado las siguientes variedades:

- **Síndromes mieloproliferativos:** incluyen no sólo las proliferaciones autónomas de la línea celular granulopoyética, sino también las neoplasias de las líneas celulares eritropoyética y trombopoyética.
- **Síndromes linfoproliferativos:** son proliferaciones autónomas linfoides; por su relación con esta patología, también se estudiarán las gammopatías monoclonales.

- **Proliferaciones neoplásicas del sistema mononuclear fagocítico.**

Algunos de estos síndromes incorporan en su denominación el calificativo agudo o crónico; con ello se hace referencia no sólo a su curso evolutivo, sino al grado de malignidad, en el sentido de que en los síndromes mieloproliferativos crónicos las características neoplásicas de las células son menos marcadas que en los agudos y, por ello, su malignidad es menos acentuada. El término **leucemia** (significado etimológico: «sangre blanca») se emplea para designar la presencia en la sangre de una elevada cantidad de células neoplásicas, generalmente pertenecientes a la serie blanca.

SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS

La transformación neoplásica aparece en un clon de células madre; en consecuencia, las tres líneas hematopoyéticas de la médula ósea pueden llegar a presentar una proliferación excesiva, y un cierto grado de inmadurez y de desdiferenciación, aunque conservan la capacidad de generar células maduras circulantes, cuyo número en la sangre periférica se halla, lógicamente, incrementado. Como el trastorno proliferativo no es necesariamente similar en cada una de las líneas hematopoyéticas, se distinguen cuatro síndromes mieloproliferativos crónicos (fig. 37-2):

- **Leucemia mieloide crónica:** proliferan de forma autónoma preferentemente las células pertenecientes a la línea granulopoyética, lo que se traduce por leucocitosis y por la presencia en la sangre de precursores de los granulocitos, que muestran rasgos de desdiferenciación neoplásica.
- **Trombocitemia esencial:** la proliferación autónoma predominante afecta a la línea trombopoyética, con el consiguiente aumento del número de plaquetas circulantes (trombocitosis).
- **Policitemia vera:** se produce una proliferación conjunta de las células propias de la eritropoyesis, granulopoyesis y trombopoyesis; por ello, aumenta el número de eritrocitos, granulocitos y plaquetas en la sangre periférica.
- **Mielofibrosis idiopática:** también proliferan de forma autónoma las células de las tres líneas hematopoyéticas, pero los datos más característicos de la mielofibrosis idiopática son la acumulación de tejido fibroso en la médula ósea y el desarrollo de focos de hematopoyesis de localización extramedular (*metaplasia mieloide*), principalmente en el bazo y el hígado. La fibrosis medular es secundaria a la proliferación celular; concretamente, está determinada por citocinas de origen megacariocítico, algunas de las

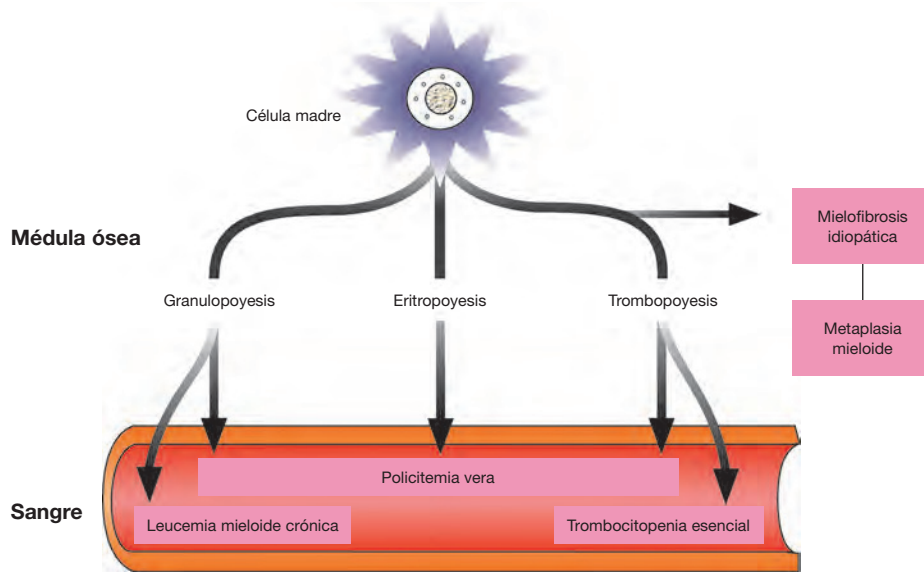


Figura 37-2 Síndromes mieloproliferativos crónicos.

cuales (p. ej., factor de crecimiento derivado de las plaquetas) promueven la proliferación de fibroblastos de la médula ósea, mientras que otras (p. ej., factor β transformante de crecimiento) incrementan la síntesis de colágeno por dichas células. En el frotis de sangre periférica se constata *leucoeritroblastosis*, ya que los focos hematopoyéticos extramedulares carecen de una barrera vascular que impida el paso de células inmaduras desde el tejido a la sangre.

Manifestaciones

Entre las manifestaciones de los síndromes mieloproliferativos crónicos, destacan:

- **Esplenomegalia:** es muy intensa en la leucemia mieloide crónica y en la mielofibrosis idiopática debido a la acumulación de células leucémicas y al desarrollo de metaplasia mieloide en el bazo, respectivamente.
- **Diátesis trombótica y hemorrágica:** son propias de la policitemia vera, la mielofibrosis idiopática y la trombocitemia esencial (en esta última, a pesar de que la elevación del número de plaquetas favorece el desarrollo de trombosis, la alteración concomitante de su función propicia también las hemorragias).

La posible *transformación de un síndrome mieloproliferativo en otro* y la constatación de datos biológicos comunes a todos ellos (p. ej., basofilia) son hechos que demuestran su mismo origen monoclonal. Otros detalles que lo confirman son, por ejemplo, la presencia del cromosoma Filadelfia (cromosoma 22 acortado por una traslocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22), que habitualmente ha sido considerada una anomalía típica de los

precursores granulocíticos en la leucemia mieloide crónica, pero que también está presente en las células precursoras de la series eritropoyética y trombopoyética. Y, por otra parte, todas las células neoplásicas contienen una misma y única isoforma (la A o la B) de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, a diferencia de las células normales, en los que están presentes las dos isoenzimas.

SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS AGUDOS

Están representados por la **leucemia mieloblástica aguda**, de la que se han desglosado diferentes modalidades, de acuerdo con criterios consensuados por expertos franceses, estadounidenses y británicos (grupo FAB). Aparte de su forma de presentación aguda, las características fundamentales de la leucemia mieloblástica son las siguientes (fig. 37-3):

- La transformación neoplásica puede acontecer en un clon de células progenitoras de la granulopoyesis (así surgen los tipos M1, M2 y M3, los más frecuentes); de células progenitoras de la granulopoyesis y monopoyesis (tipo M4); o bien de progenitoras de la monopoyesis (M5), eritropoyesis (M6) o trombopoyesis (M7).
- Las células tumorales poseen un alto grado de malignidad, lo que significa que, además de proliferar excesivamente y de forma incontrolada, son incapaces de diferenciarse completamente y llegar a generar células funcionalmente maduras y morfológicamente reconocibles; precisamente el alto grado de dediferenciación que presentan hace muy difícil poder determinar a qué línea hematopoyética pertenecen, y

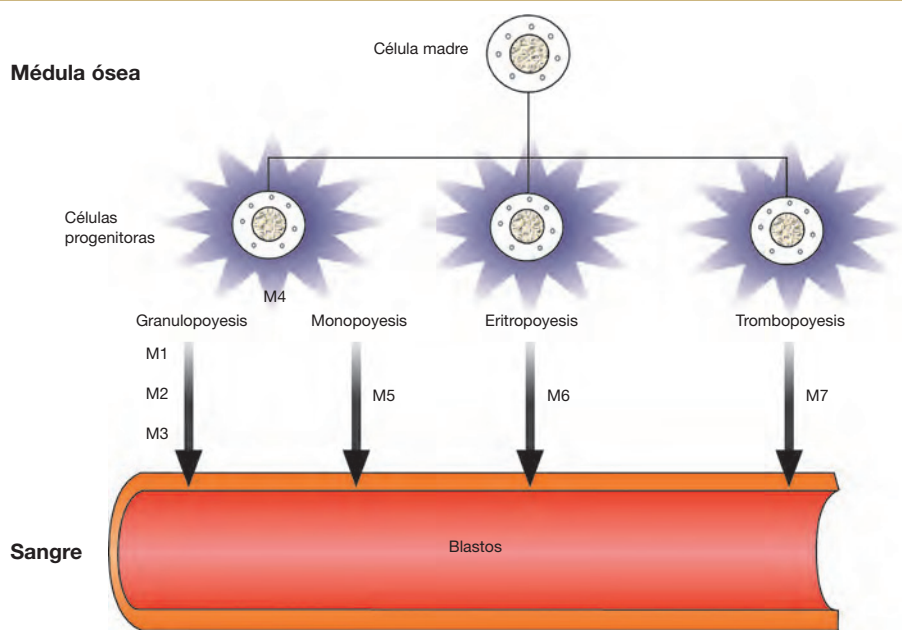


Figura 37-3 Variedades de leucemia mieloblástica aguda.

se califican de *blastos*, término del que proviene la denominación genérica de la leucemia mieloblástica.

Manifestaciones

Los síndromes mieloproliferativos agudos tienen las siguientes manifestaciones:

- **Pancitopenia:** el cúmulo de blastos en la médula ósea reemplaza la eritropoyesis, granulopoyesis y trombopoyesis normales, pudiendo aparecer anemia, neutropenia y trombocitopenia.
- **Blastos en la sangre periférica:** acceden a ella desde la médula ósea, y se detectan en el frotis de la sangre; excepcionalmente, los blastos permanecen acantonados en la médula ósea (leucemia aleucémica).
- **Síndrome de hiperviscosidad** (v. Policitemia; cap. 36): lo determina el aumento de celularidad intravascular, junto con la tendencia de las células leucémicas a formar agregados en la microcirculación (fenómeno de leucostasis).
- **Organomegalia:** la produce la acumulación, fundamentalmente en el hígado y el bazo, de blastos procedentes de la sangre.

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS

Son proliferaciones autónomas de un clon de células linfoides B o, menos frecuentemente, T. La transformación neoplásica tiene lugar en los órganos linfoides centrales (médula ósea y timo) o periféricos (ganglios linfáticos y tejidos linfoides extraganglionares). Se utili-

za el término **linfoma** cuando las células anormales quedan confinadas en los órganos linfoides periféricos, mientras que cuando están presentes en la sangre hablamos, como en otras situaciones ya estudiadas, de **leucemia**. Es importante destacar que numerosos procesos linfoproliferativos pueden presentarse indistintamente tanto en forma de leucemia como de linfoma.

Atendiendo a las características del clon celular del cual surgen, los síndromes linfoproliferativos más representativos son (fig. 37-4):

- **Neoplasias de células precursoras de linfocitos B o T:** la transformación tumoral tiene lugar en la médula ósea o el timo, respectivamente. Desde estos órganos linfoides centrales, las células anormales pasan a la sangre (*leucemia linfoblástica B o T*) y a los tejidos linfoides periféricos (*linfoma linfoblástico B o T*). Si se tiene en cuenta que ya de por sí los precursores normales de los linfocitos B o T son células inmaduras, es lógico deducir que las células neoplásicas que derivan de ellas tengan un alto grado de dediferenciación, y por ello se denominan blastos.
- **Neoplasias de linfocitos B o T maduros:** el clon transformado se halla en los órganos linfoides periféricos (fundamentalmente en los ganglios linfáticos y en el bazo). En cuanto a las neoplasias linfoides B, las más frecuentes, la transformación puede producirse en: a) linfocitos B vírgenes, originando el *linfoma linfocítico de células pequeñas* o, si estas mismas células neoplásicas pasan a la sangre periférica, la *leucemia linfática crónica de células B*; b) linfocitos B activados de los centros germinales, dando

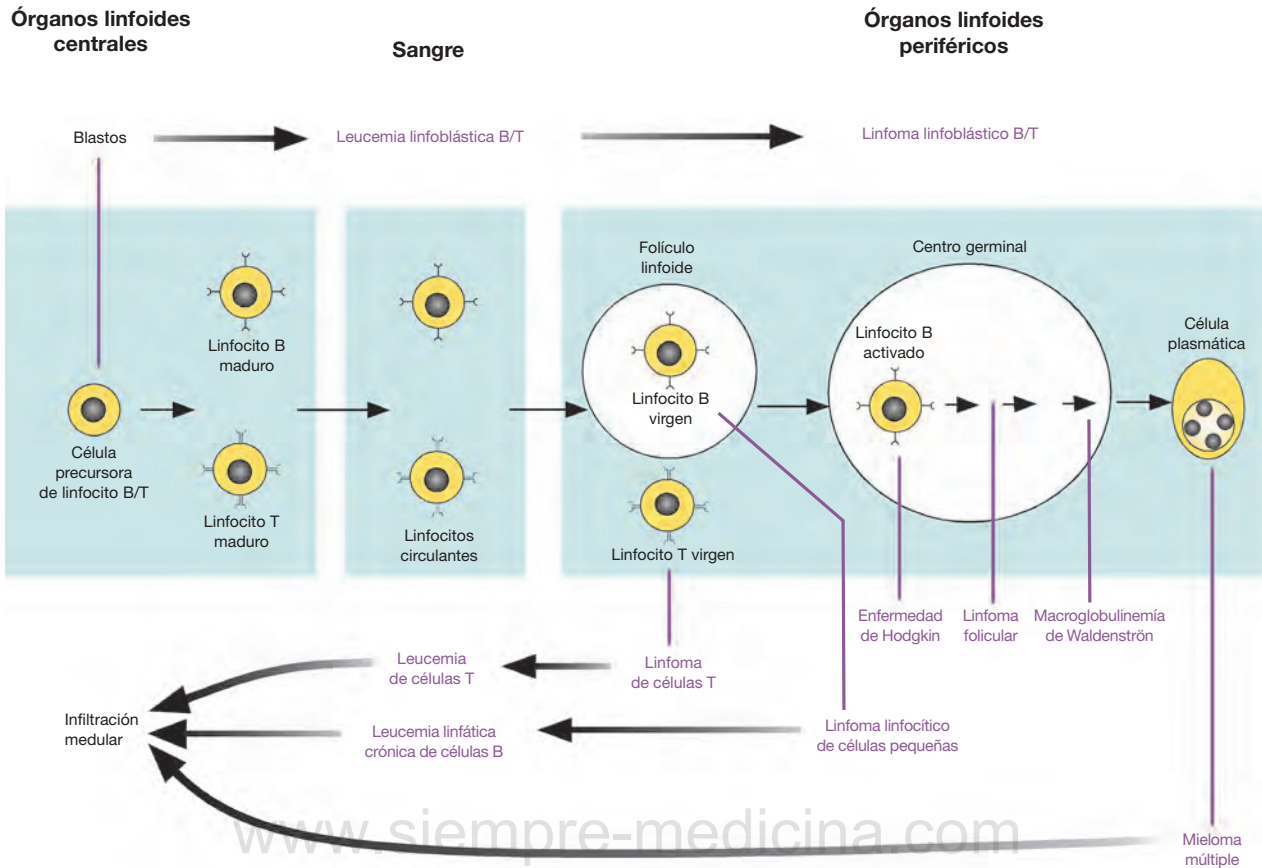


Figura 37-4

Secuencia simplificada de la linfopoyesis, diferenciación y activación linfoides, y principales síndromes linfoproliferativos, con sus interrelaciones. A partir de la célula madre común a todas las líneas hematopoyéticas, se originan células progenitoras y precursoras de linfocitos B, T y células *natural killer* (NK), estas últimas no representadas en la figura, que proliferan y se diferencian en células linfoides maduras bajo la acción de factores de crecimiento (IL-2, IL-4 e IL-7 para precursores de linfocitos B o T; IL-15 para precursores de células NK). Los linfocitos maduros adquieren competencia B o T en la propia médula ósea o en el timo, respectivamente, que son órganos linfoides centrales o primarios, y desde ellos acceden a la sangre (sobre todo los linfocitos T). Estos linfocitos, también llamados «vírgenes» por no haber establecido contacto con un antígeno, llegan a los folículos linfoides de los órganos linfoides periféricos o secundarios (fundamentalmente los ganglios linfáticos, el bazo y el tejido linfóide asociado a mucosas [MALT]). Los linfocitos T vuelven a la circulación periférica, existiendo una recirculación constante entre la sangre y los tejidos. En presencia de antígenos, los linfocitos T y B vírgenes se activan y proliferan; los linfocitos B lo hacen en los centros germinales de los folículos linfoides, diferenciándose en otras células (centroblastos, centrocitocitos, linfoplasmocitos) hasta generar células plasmáticas, secretoras de anticuerpos específicos. En la figura se indica la estirpe celular originaria de los principales síndromes linfoproliferativos.

lugar, entre otros, al *linfoma o enfermedad de Hodgkin*, y c) células B en fases iniciales de diferenciación (centrocitos, centroblastos), de las que procede el *linfoma folicular*, o en últimos estadios de maduración, ya sean linfoplasmocitos, de los que deriva la *macroglobulinemia de Waldenström*, o células plasmáticas, de las que procede el *mieloma múltiple* (conceptualmente ambos se incluye entre las gammapatías monoclonales, como se verá seguidamente). Son ejemplos de neoplasias derivadas de linfocitos T vírgenes el *linfoma* y la *leucemia de células T*.

También existen síndromes linfoproliferativos de células NK, aunque son mucho más raros que los anteriores.

Manifestaciones

Las manifestaciones de los síndromes linfoproliferativos son:

- **Adenomegalia y esplenomegalia:** están producidas por acumulación de células neoplásicas.
- **Infiltración de otras estructuras:** las células pueden infiltrar la médula ósea, interfiriendo la hematopoyesis, o bien estructuras no linfoides.
- **Inmunodeficiencia:** es debida a la inmadurez funcional de las células linfoides neoplásicas.
- Posibilidad de objetivar en el suero una proteína monoclonal.

GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

Las gammapatías monoclonales son un grupo de trastornos caracterizados por la producción espontánea y excesiva de un determinado tipo de inmunoglobulina o de fragmentos de la misma por un clon de células linfoides B en sus últimos estadios madurativos (células plasmáticas o sus más inmediatos precursores, los linfoplasmocitos). Todas las moléculas secretadas son idénticas porque proceden del mismo clon celular. Por ello, en el proteinograma electroforético del suero las gammapatías monoclonales se manifiestan por una banda estrecha, densa y homogénea (*componente M* [abreviatura de monoclonal] o paraproteína) que, habitualmente, se localiza en la zona correspondiente a las γ -globulinas séricas; al realizar el registro gráfico del proteinograma, el componente M se traduce por un pico estrecho y alto («como el capitel de una iglesia») (fig. 37-5). Este aspecto electroforético contrasta con el de la hipergammaglobulinemia policlonal (v. fig. 49-5).

El recordatorio acerca de la estructura normal de las inmunoglobulinas se hace en el capítulo 3. En el contexto de una gammapatía monoclonal, las moléculas proteicas secretadas pueden ser inmunoglobulinas completas (IgG, IgA, IgM, raras veces IgD, y excepcionalmente IgE) que presentan un único tipo de cadenas ligeras (las κ son más frecuentes que las λ); otras veces sólo se secretan cadenas ligeras libres o, incluso, únicamente fragmentos aislados de las cadenas pesadas de inmunoglobulina IgA (cadena α), IgG (cadena γ) o IgM (cadena μ). Debido a su pequeño tamaño, las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas monoclonales pasan el filtro renal, dando lugar a la aparición de un componente M en la orina, que recibe la denominación de proteinuria de Bence-Jones.

Las gammapatías monoclonales más características son proliferaciones de naturaleza maligna, de linfoplasmocitos (**macroglobulinemia de Waldenström**, cuya inmunoglobulina monoclonal es de tipo IgM) o de células plasmáticas (**mieloma múltiple**, cuyo componente M es

de tipo IgG, IgA, IgD, IgE, o cadenas ligeras); cuando el clon linfoide sólo secreta cadenas ligeras, el componente M únicamente se detectará en la orina, lo que se conoce como *mieloma de Bence-Jones*. Se denomina enfermedad de las cadenas pesadas a la proliferación clonal secretora exclusivamente de fragmentos de cadenas pesadas α , γ o μ . Es frecuente, sin embargo, la presencia de paraproteinemia producida por una proliferación linfoide que, en principio, no es maligna, aunque pueda serlo con el tiempo (p. ej., evolución hacia mieloma múltiple); de ahí el uso en estos casos de la denominación **gammapatía monoclonal de significado incierto**.

Manifestaciones

Independientemente de cuál sea su causa, la proteína monoclonal determina por sí misma:

- **Síndrome de hiperviscosidad:** se observa, sobre todo, cuando la proteína secretada es de tipo IgM debido a que sus moléculas son grandes y forman polímeros en la sangre.
- **Diátesis hemorrágica:** la inmunoglobulina monoclonal se fija a determinados factores de la coagulación, impidiendo el desarrollo normal de la hemostasia secundaria y, además, puede recubrir las membranas celulares, alterando las interacciones entre el endotelio vascular y las plaquetas.
- **Insuficiencia renal aguda:** es debida generalmente a la precipitación en los túbulos renales de las cadenas ligeras excretadas, y a la acción tóxica de éstas sobre las células del epitelio tubular.
- **Neuropatía periférica:** la proteína monoclonal IgM actúa como un anticuerpo dirigido contra glucoproteínas asociadas a la mielina (anticuerpo anti-MAG).
- **Manifestaciones por crioglobulinemia:** tanto la IgG como la IgM monoclonales pueden tener propiedades de crioglobulina, es decir, precipitan al enfriar el suero del paciente (fenómeno de la crioprecipitación) y se redisuelven al calentarlo; la posible explicación de este comportamiento es que el descenso térmico induce modificaciones en la conformación de la molécula de la inmunoglobulina, y estos cambios favorecen su polimerización y posterior precipitación. La manifestación clínica fundamental de la crioglobulinemia monoclonal son *trastornos vasomotores relacionados con el frío* (p. ej., fenómeno de Raynaud; v. cap. 31). Además de estas crioglobulinemias monoclonales simples IgG o IGM, existen también *crioglobulinemias mixtas*, llamadas así porque la crioglobulina la forman varios tipos asociados de inmunoglobulina: a) IgG policlonal (secretada por diversos clones linfoides) e IgM monoclonal, que actúa como anticuerpo frente a los epítomos de la IgG, y b) diversas inmunoglobulinas policlonales,

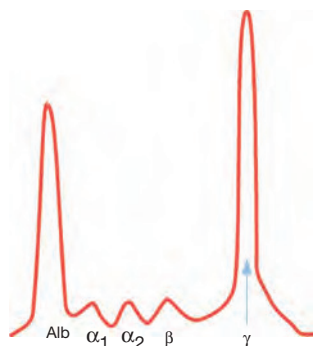


Figura 37-5 Electroforesis del suero en una gammapatía monoclonal. Flecha: componente M. Alb: albúmina.

una o más de las cuales también posee actividad anti-IgG. Las crioglobulinemias mixtas se detectan en procesos muy heterogéneos (p. ej., síndromes linfoproliferativos, infecciones, enfermedades autoinmunes) o bien sin patología subyacente conocida (crioglobulinemia mixta esencial). Las proteínas que configuran las crioglobulinas mixtas se comportan como inmunocomplejos circulantes, por lo que la manifestación más característica de estos trastornos es una *vasculitis*.

- *Amiloidosis* (v. cap. 49).

PROLIFERACIONES NEOPLÁSICAS DEL SISTEMA MONONUCLEAR FAGOCÍTICO

Unas son neoplasias con expresión leucémica de la línea monopoietica medular, ya mencionadas en este capítulo al tratar los síndromes mieloproliferativos por haberse incluido en la clasificación de la leucemia mieloblástica aguda (variedades M4 y M5). Otras, muy infrecuentes, son proliferaciones clonales autónomas de los macrófagos o de las células dendríticas, como el sarcoma histiocítico. En algunos procesos proliferativos no está clara su naturaleza neoplásica; es el caso de la histiocitosis de células de Langerhans (antiguamente llamada histiocitosis X), en la que proliferan dichos elementos celulares.

Las principales manifestaciones son pulmonares, cutáneas, óseas, junto con hepatomegalia, esplenomegalia y citopenias por acumulación de células neoplásicas en el hígado, bazo y médula ósea, respectivamente.

PATOLOGÍA DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS Y DEL BAZO

Se estudia conjuntamente porque, al tratarse de órganos linfoides periféricos, con elementos celulares constitutivos comunes (linfocitos B, T y células pertenecientes al sistema mononuclear fagocítico) y aspectos

funcionales similares (respuesta inmune), también comparten muchos de sus trastornos. Conviene recordar, no obstante, determinadas funciones exclusivas del bazo, como su capacidad hematopoyética (fundamental en los primeros meses de vida), hemocaterética, y de almacenamiento y reserva de elementos de la sangre (p. ej., el bazo contiene un 20-30% del total de las plaquetas).

ADENOPATÍAS Y ESPLENOMEGALIA (fig. 37-6)

El aumento de volumen de los ganglios linfáticos recibe las denominaciones de adenomegalia o, más comúnmente, **adenopatía**. No es una adenopatía cualquier bulto localizado en los territorios ganglionares superficiales; por ejemplo, en la región cervical hay que considerar los nódulos tiroideos, quistes branquiales congénitos o hipertrofia de glándulas parótidas o submaxilares, y en la región inguinal el crecimiento ganglionar puede confundirse con una hernia de pequeño tamaño. El aumento del volumen de los ganglios profundos, inaccesibles a la palpación, suele ser un hallazgo casual al realizar estudios de diagnóstico por imagen; puede sospecharse en presencia de determinadas manifestaciones sugerentes de una compresión por las adenopatías de las estructuras colindantes (p. ej., síndrome mediastínico [v. cap. 22], edema de miembros inferiores).

Aunque las características de la palpación ganglionar pueden ser orientadoras (p. ej., dolor y otros signos locales inflamatorios en las infecciones; o consistencia pétreo e inmovilidad, por adherencia del ganglio a planos profundos en las metástasis ganglionares), la identificación definitiva de la patología causante de una adenomegalia se consigue mediante el estudio anatomopatológico de una biopsia de la misma o del material obtenido por extirpación ganglionar.

El aumento de tamaño del bazo o **esplenomegalia**, se detecta mediante palpación del hipocondrio izquierdo; en esta región también pueden palparse masas que simulan un crecimiento del bazo, pero que tienen un origen

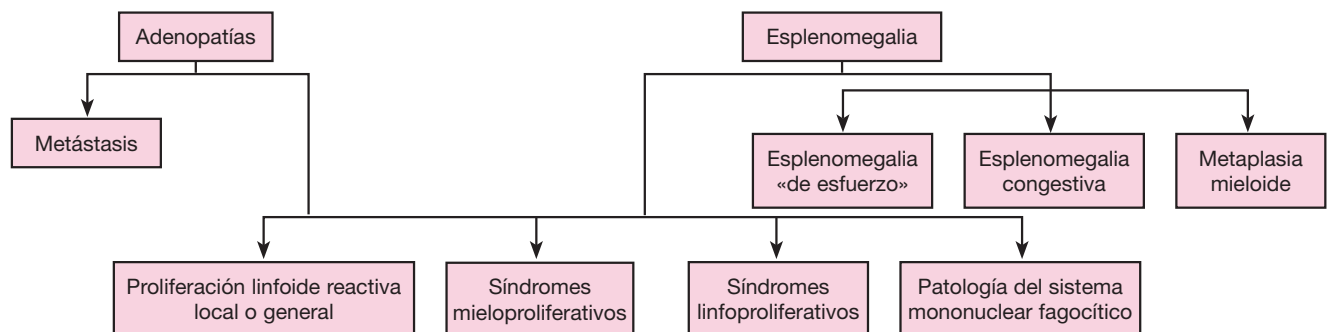


Figura 37-6 Mecanismos y causas de adenopatías y esplenomegalia.

diferente (p. ej., aumento de volumen del riñón izquierdo o del páncreas, tumor retroperitoneal). La ultrasonografía abdominal y la tomografía computarizada son las técnicas de imagen indicadas para aclarar estas situaciones, además de aportar datos orientadores acerca de la naturaleza de la lesión causante del crecimiento esplénico.

Adenopatías

Origanan adenopatías, sin esplenomegalia asociada, las *metástasis* (aunque puedan afectar el bazo, es excepcional que lleguen a ocasionar un crecimiento palpable de la viscera). La adenopatía se localiza en el territorio ganglionar al cual drena la linfa del tejido en el que asienta el tumor.

Esplenomegalia

Las situaciones que determinan sólo la presencia de esplenomegalia son:

- **Rigidez eritrocitaria** (causa de hemólisis intracorpuscular) o **inmunoglobulinas en la membrana de células hemáticas** (causa de hemólisis, neutropenia y trombopenia inmunológicas): ambas condiciones intensifican la fagocitosis esplénica de las células de la sangre, y para hacer frente a esta mayor demanda funcional se hiperplasia el sistema mononuclear fagocítico; por ello en esas circunstancias se habla de *esplenomegalia de «esfuerzo»*.
- **Insuficiente drenaje venoso esplénico**: es lo característico de la hipertensión portal; el estancamiento de sangre en el bazo justifica la denominación de *esplenomegalia congestiva*.
- **Desarrollo de focos hematopoyéticos en el bazo (metaplasia mieloide)**: esta hematopoyesis extramedular es característica de la mielofibrosis idiopática.

Adenopatía y/o esplenomegalia

Son numerosos los mecanismos capaces de producir tanto adenopatías como esplenomegalia, sin que necesariamente se asocien ambos datos. Los más relevantes son:

- **Proliferación linfoide reactiva**: es la respuesta a una estimulación localizada o generalizada del sistema inmune. La localizada la ejercen antígenos de un germen que infecta estructuras situadas en la proximidad de un determinado territorio ganglionar o del bazo, provocando su crecimiento. La estimulación generalizada puede ser debida a un antígeno infeccioso (virus, protozoos, bacterias de crecimiento intracelular) o estar presente en el contexto de una reacción de hipersensibilidad (p. ej., enfermedad del suero, sarcoidosis)

o autoinmune (p. ej., lupus eritematoso sistémico); en estas circunstancias, las adenopatías suelen ser generalizadas y, a menudo, se acompañan de esplenomegalia.

- **Síndromes mieloproliferativos**: la acumulación de células tumorales en los ganglios linfáticos y el bazo se produce, sobre todo, en la leucemia mieloblástica aguda y en la leucemia mieloide crónica (en esta última la esplenomegalia alcanza un gran tamaño).
- **Síndromes linfoproliferativos**: las células linfoides neoplásicas se acumulan en los ganglios y el bazo.
- **Patología del sistema mononuclear fagocítico**: incluye el depósito y acumulación de lípidos en los macrófagos (p. ej., enfermedad de Gaucher) o la proliferación neoplásica de macrófagos o de células dendríticas.

HIPERESPLENISMO E HIPOESPLENISMO

A veces el crecimiento del bazo se acompaña de una intensificación de sus funciones. Este estado se denomina **hiperesplenismo**, cuyas características, además de la esplenomegalia, son:

- *Citopenia*: descienden en sangre periférica los hematíes, leucocitos y plaquetas, probablemente por quedar secuestrados en el bazo; lo más común es la trombocitopenia.
- *Médula ósea normal o hiperplásica*: la hiperproliferación hematopoyética tiende a compensar la citopenia periférica, y puede manifestarse en la sangre por un incremento de los reticulocitos circulantes y por la presencia de células en banda y de plaquetas jóvenes.
- *Corrección de la citopenia tras esplenectomía*.

El término **hipoesplenismo** designa una función esplénica disminuida o ausente. La causa más habitual es la extirpación quirúrgica del bazo (esplenectomía); otra posibilidad son los infartos esplénicos (p. ej., en la drepanocitosis), que acaban provocando una atrofia del bazo. El defecto en el hipoesplenismo de la función de almacenamiento y reserva de elementos sanguíneos determina una leucocitosis moderada y, sobre todo, trombocitosis. Y debido a la falta de actividad hemocaterética esplénica, se observan en la sangre periférica hematíes anómalos que normalmente son retirados de la circulación por el sistema mononuclear fagocítico del bazo; por ejemplo, hematíes con cuerpos de Howell-Jolly o de Heinz, dianocitos y acantocitos. Sin embargo, la consecuencia más trascendente del hipoesplenismo es el riesgo de desarrollar infecciones por gérmenes dotados de cápsula (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*), al faltar el efecto opsonizante que ejerce sobre ellos la IgM secretada en condiciones normales por el bazo.



PUNTOS CLAVE

- Generalmente la leucocitosis (aumento del número total de leucocitos) se debe a un incremento de los neutrófilos o neutrofilia; por ello, ambos trastornos se presentan conjuntamente. La leucopenia (disminución del número total de leucocitos) suele obedecer, y asociarse, con un descenso del número de neutrófilos (neutropenia). El grado extremo de neutropenia se denomina agranulocitosis.
- Lo más habitual es que la neutrofilia sea un fenómeno reactivo a cualquier circunstancia capaz de desencadenar una respuesta inflamatoria (p. ej., infección bacteriana y fúngica); en su génesis intervienen citocinas proinflamatorias.
- Desviación a la izquierda: presencia en la sangre periférica de un porcentaje excesivo de precursores de los granulocitos, generalmente células en banda y, a veces, también metamielocitos.
- Leucoeritroblastosis: neutrofilia y presencia en la sangre periférica de células precursoras de neutrófilos y hematíes.
- La neutropenia puede ser de origen central por fracaso de la granulopoyesis o periférico por pérdida de neutrófilos circulantes. La consecuencia más trascendente es el desarrollo de infecciones graves por bacterias extracelulares y hongos.
- La eosinofilia se observa en la hipersensibilidad de tipo I y en helmintiasis.
- La linfocitosis es habitual como fenómeno reactivo frente a infecciones víricas.
- La monocitosis es más frecuente en infecciones por microorganismos intracelulares.
- Los síndromes mieloproliferativos son proliferaciones autónomas (neoplásicas) de las líneas celulares granulopoyética, eritropoyética y trombopoyética. Los síndromes linfoproliferativos son proliferaciones autónomas linfoides. El término leucemia se emplea para designar la presencia en la sangre de una elevada cantidad de células neoplásicas, generalmente de la serie blanca.
- Los síndromes mieloproliferativos crónicos surgen de la transformación neoplásica de un clon de células madre. Incluyen la leucemia mieloide crónica, la trombocitemia esencial, la policitemia vera y la mielofibrosis idiopática. En los síndromes mieloproliferativos agudos la transformación neoplásica se presenta en un clon de células progenitoras de la granulopoyesis, y están representados por diferentes variedades de leucemia mieloblástica aguda.
- Los síndromes linfoproliferativos más característicos son neoplasias de células precursoras de los linfocitos B o T, y neoplasias de linfocitos B o T maduros. Los linfomas son cúmulos de linfocitos neoplásicos en los órganos linfoides periféricos (ganglios linfáticos y bazo).
- Gammopatías monoclonales: grupo de enfermedades caracterizadas por la producción espontánea y excesiva de un determinado tipo de inmunoglobulina o de fragmentos de la misma, por un clon de células linfoides B en sus últimos estadios madurativos (células plasmáticas o linfoplasmocitos). Se incluye el mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström, la enfermedad de las cadenas pesadas y la gammopatía monoclonal de significado incierto.
- Esplenomegalia de esfuerzo: la que se produce como consecuencia de una mayor actividad fagocítica del bazo en determinadas situaciones patológicas.
- Esplenomegalia congestiva: la que deriva del estancamiento de sangre por defecto del drenaje venoso del bazo en la hipertensión portal.
- Hiperesplenismo: asociación de esplenomegalia, citopenias hemáticas que se corrigen tras la esplenectomía, y médula ósea proliferativa.

PATOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

PATOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA PRIMARIA

Trastorno vascular (angiopatía)
Trombocitopenia
Trombocitopatías
Manifestaciones

PATOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA SECUNDARIA

Manifestaciones

HIPERFIBRINÓLISIS

TRASTORNOS COMBINADOS DE LA HEMOSTASIA

Enfermedad de von Willebrand
Coagulación intravascular diseminada

DIÁTESIS TROMBÓTICA

- *Examen de la médula ósea:* permite conocer el número de megacariocitos (células precursoras de las plaquetas) y determinar sus características.
- *Resistencia capilar:* generalmente se estudia mediante métodos de estasis; así, en la prueba de Rumpel-Leede se bloquea el retorno venoso del brazo insuflando un manguito conectado a un esfigmomanómetro, y si la resistencia capilar está reducida aparecen en la flexura del codo pequeñas hemorragias que no superan el tamaño de una cabeza de alfiler, denominadas petequias. También se emplean métodos de succión, que se basan en observar si aparecen petequias cuando se aplica sobre la piel una presión negativa mediante una ventosa. La especificidad y la sensibilidad de estas pruebas es escasa.
- *Tiempo de hemorragia:* explora la constitución *in vivo* del trombo plaquetario. En síntesis, se determina el tiempo que tarda en detenerse la hemorragia provocada por una pequeña incisión en la piel. A pesar de su aparente sencillez, no es un estudio que se realice habitualmente, ya que exige una metodología cuidadosamente estandarizada por cada laboratorio (el método más exacto y reproducible es el de Ivy).
- *Función plaquetaria:* los estudios que la valoran son complejos y sólo están indicados en ciertas circunstancias; un ejemplo es el análisis de la agregación plaquetaria en presencia de agentes inductores de la misma, como el ADP.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En la **hemostasia primaria** (provisional) intervienen los vasos sanguíneos y las plaquetas, que interactúan para formar el tapón o trombo plaquetario, compuesto por plaquetas agregadas (fig. 38-1). Las pruebas que exploran el estado de esta fase de la hemostasia son:

- *Recuento del número de plaquetas* (valor normal entre 150 y $300 \times 10^9/l$): se realiza mediante contadores electrónicos automáticos, y el resultado se incluye en el hemograma; el tamaño y la forma de las plaquetas se valoran examinando el frotis de sangre periférica, en el que, además, pueden detectarse eventuales agregados plaquetarios.

La **hemostasia secundaria** (definitiva) comprende un conjunto de reacciones encadenadas en las que son activadas de forma secuencial una serie de proteínas plasmáticas, o factores de coagulación (fig. 38-2), hasta generar una red de fibrina en la que se integran plaquetas agregadas y hematíes, constituyéndose así el coágulo propiamente dicho. El estudio de la hemostasia secundaria se lleva a cabo en una muestra de plasma al que se ha añadido citrato sódico, una sustancia anticoagulante por su acción quelante del calcio. La figura 38-3 puede ayudar a retener el significado de las pruebas que se citan a continuación:

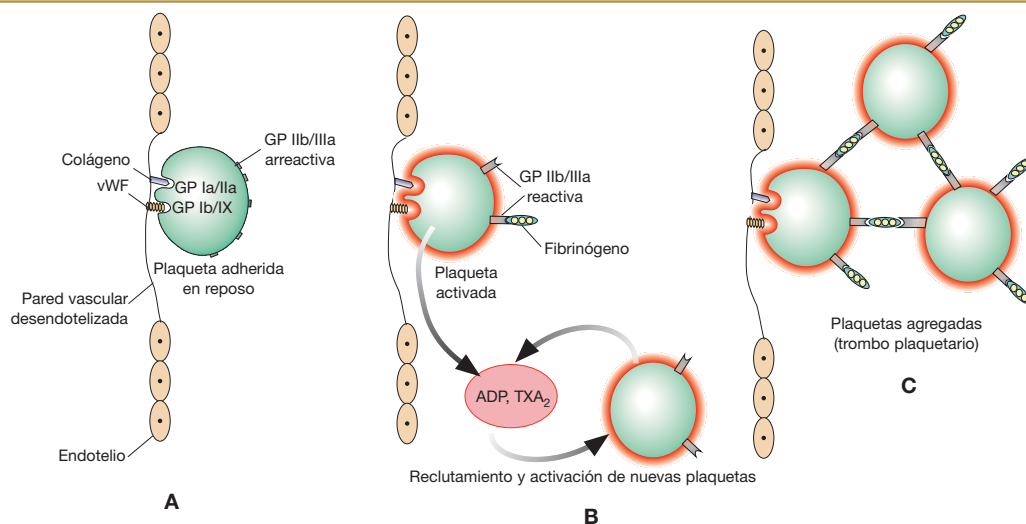


Figura 38-1

Secuencia de la constitución del trombo plaquetario. A) Adherencia plaquetaria: una lesión vascular rompe la integridad del endotelio, y al poner al descubierto el colágeno subendotelial las plaquetas se adhieren a la pared desendotelizada mediante sendas uniones de la glicoproteína (GP) Ib/IX con el factor von Willebrand (vWF) del subendotelio, y de la GP Ia/IIa con colágeno. B) Activación plaquetaria: la interacción entre la GP Ib/IX y el vWF activa las plaquetas, convirtiendo la GP IIb/IIIa de su membrana en una molécula reactiva con capacidad para reconocer y unirse a determinadas sustancias, como el fibrinógeno, y liberándose sustancias contenidas en los gránulos intraplaquetarios, como el ADP almacenado en gránulos densos, o bien producidas *de novo*, como el tromboxano A_2 (TXA_2); el ADP y el TXA_2 reclutan nuevas plaquetas y las activan, y el TXA_2 y la serotonina contribuyen a la constricción del vaso lesionado. C) Agregación plaquetaria: las plaquetas activadas se unen entre sí mediante puentes constituidos por moléculas de fibrinógeno, formando el trombo plaquetario.

- **Tiempo de tromboplastina parcial activada:** es el tiempo que tarda en coagular una muestra de plasma tras añadirle calcio, fosfolípidos (p. ej., cefalina, que se usa como sustituto *in vitro* de los fosfolípidos plaquetarios) y caolín (activador del factor XII). Evalúa la vía intrínseca y la vía común de la hemostasia secundaria.
- **Tiempo de protrombina:** es lo que tarda en coagular la muestra de plasma tras añadirle factor tisular y calcio. El tiempo de protrombina sirve para evaluar la vía extrínseca y la vía común. Los resultados de la prueba varían dependiendo del origen biológico del factor tisular (humano, bovino, etc.), por lo que es preciso realizarla en condiciones estándar. Además de valorarse en situaciones patológicas, el tiempo de protrombina también se emplea en el control del tratamiento con determinados anticoagulantes (dicumarínicos), expresando los resultados como Razón Internacional Normalizada (INR).
- **Tiempo de trombina:** mide el tiempo que transcurre hasta que coagula el plasma tras añadir trombina; explora específicamente la formación de fibrina.
- **Prueba correctora:** consiste en volver a determinar los tiempos descritos tras mezclar plasma del paciente con plasma de un control normal; es útil para saber si la alteración de cualquiera de ellos es debida a un déficit de factores de la coagulación o a anticoagulantes circulantes inhibidores de dichos factores, en cuyo caso el tiempo no se corrige aunque se mez-

clen ambas muestras de plasma, ya que el anticoagulante circulante sigue actuando.

El denominado **potencial anticoagulante** de la sangre tiende a inhibir la hemostasia, para mantener así la fluidez de la sangre, impedir el desarrollo excesivo de la coagulación y, eventualmente, disolver el coágulo ya formado, restableciendo el flujo sanguíneo. Sus integrantes son: a) inhibidores plasmáticos de la hemostasia, entre los que destaca la antitrombina III (inactiva la trombina y los factores IX, X, XI y XII de la coagulación), el sistema trombomodulina-proteína C-proteína S (fig. 38-4) y el sistema de la fibrinólisis (fig. 38-5), b) flujo sanguíneo, que arrastra factores de coagulación activados y sustancias circulantes activadoras de las plaquetas, y c) endotelio vascular (fig. 38-6). En la práctica, la exploración biológica del potencial anticoagulante se concreta en el análisis de las actividades de la *antitrombina III* y de las *proteínas C y S*, y en el estudio de la *fibrinólisis* (p. ej., determinación de los factores que la regulan, productos de degradación del fibrinógeno y de la fibrina, dímeros D).

PATOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA PRIMARIA

TRASTORNO VASCULAR (ANGIOPATÍA)

Sus mecanismos pueden consistir en una fragilidad de los vasos o en un incremento de su permeabilidad. La **fragilidad vascular** es consecuencia de:

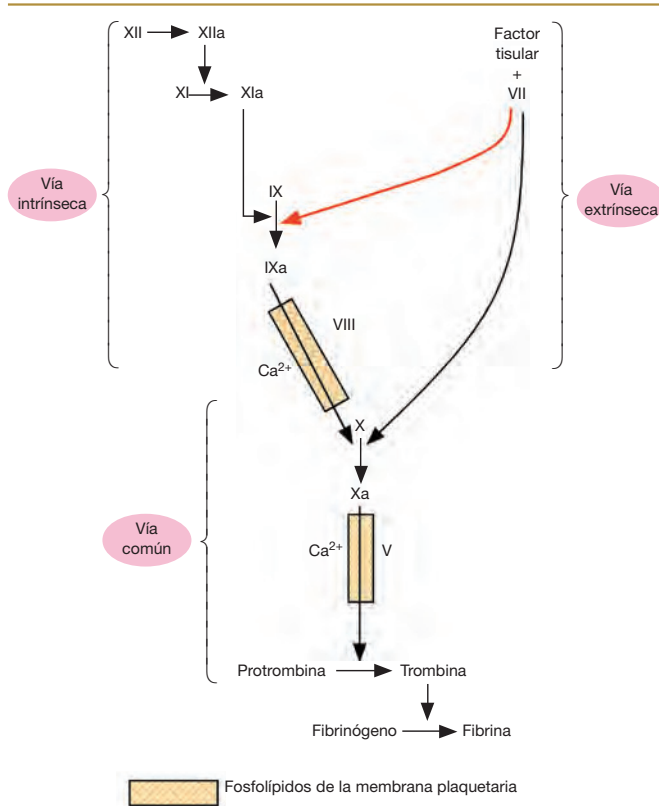


Figura 38-2 Hemostasia secundaria. La hemostasia secundaria puede activarse por dos vías, una intrínseca y otra extrínseca; ambas confluyen en una vía común que induce la conversión de protrombina en trombina, promotora de la transformación de fibrinógeno en fibrina. Existen estrechas relaciones entre la hemostasia primaria y la secundaria. Por ejemplo, las estructuras fosfolipídicas de la membrana de las plaquetas agregadas aportan la superficie idónea para que interactúen determinados factores de la coagulación; y viceversa, la trombina activa las plaquetas. Por otra parte, el complejo molecular formado por los dos integrantes de la vía extrínseca (el factor tisular, presente en las células del subendotelio vascular, y el factor VII de la coagulación) es capaz de activar la vía intrínseca a nivel del factor IX; de hecho, la hemostasia *in vivo* se inicia fundamentalmente por la vía extrínseca, y a través de la citada conexión se activa la intrínseca (flecha roja de la figura).

- **Defecto de la pared vascular:** el ejemplo más típico, aunque infrecuente, es la enfermedad de Rendu-Osler; es un trastorno de base genética, denominado también telangiectasia hemorrágica hereditaria, ya que lo que la caracteriza es la presencia en la piel y en las mucosas de múltiples dilataciones de las vénulas y los capilares, que reciben la denominación de telangiectasias y son debidas al adelgazamiento de la pared de dichos vasos, lo cual, además, propicia su rotura.
- **Disminución del tejido conjuntivo subendotelial y perivascular:** supone un defecto de sostén vascular; sus causas son la carencia de vitamina C (escorbuto), que altera la síntesis de colágeno, y la atrofia del teji-

do conjuntivo, presente en ancianos (púrpura senil), pacientes caquéticos o individuos que reciben dosis altas de glucocorticoides.

El **aumento de la permeabilidad vascular** es una consecuencia de la inflamación de la pared del vaso, como acontece en las *vasculitis* por depósito de inmunocomplejos circulantes (v. cap. 4) o por una colonización infecciosa del endotelio.

TROMBOCITOPENIA

Siguiendo un razonamiento similar al utilizado al estudiar los trastornos cuantitativos de otras células hemáticas en capítulos precedentes, la trombocitopenia (recuento de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/l$) puede ser debida a un defecto de la trombopoyesis (por eso a esta modalidad se la conoce como trombocitopenia central), o bien a una pérdida de plaquetas circulantes (trombocitopenia periférica). Antes de afirmar la existencia de trombocitopenia, debe considerarse la posibilidad de que el recuento del número de plaquetas obtenido mediante métodos automatizados sea inferior al número real: **seudotrombocitopenia**. La causa de esta discrepancia es que, al agregarse entre sí y con los leucocitos, las plaquetas forman un conglomerado de células en el cual es imposible realizar un recuento de todos y cada uno de sus constituyentes. La agregación plaquetaria puede ser espontánea o desencadena-

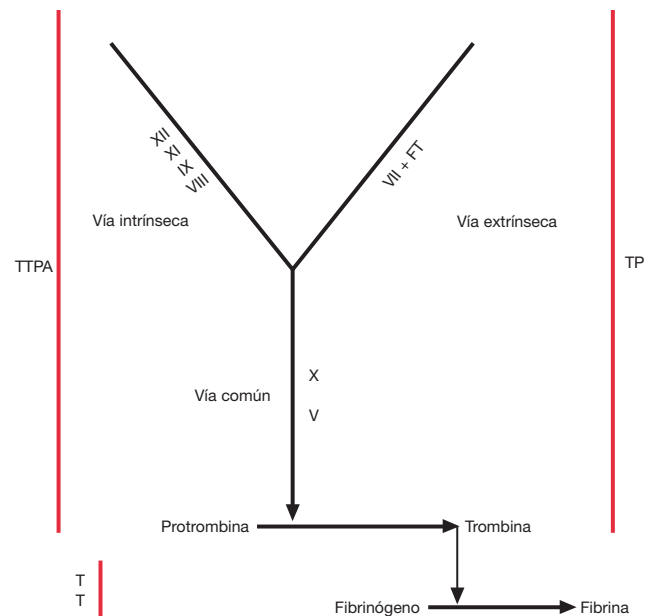
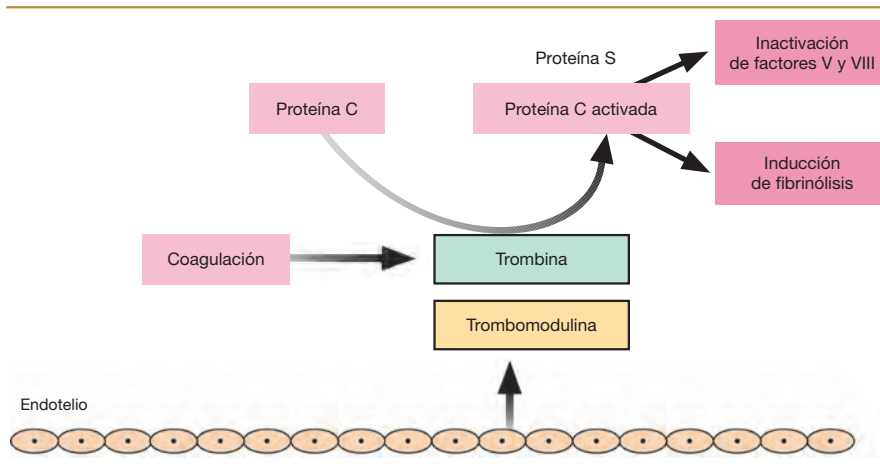


Figura 38-3 Esquema que relaciona la hemostasia secundaria con las pruebas biológicas que la exploran. TP: tiempo de protrombina; TT: tiempo de trombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

Figura 38-4

Sistema trombotomodulina-proteína C-proteína S. La proteína C, una vez activada, inhibe los factores V y VIII de la coagulación y favorece la fibrinólisis; en estos procesos intervienen la trombina, la trombotomodulina liberada por las células endoteliales y la proteína S.



da por ciertas sustancias anticoagulantes contenidas en el tubo que contiene la muestra de sangre. La detección de estos agregados se lleva a cabo observando el frotis de sangre periférica.

Trombocitopenia central

Es habitual clasificarla de la manera siguiente:

- **Trombocitopenia amegacariocítica:** la carencia de megacariocitos puede ser debida a un trastorno proliferativo de la célula madre (*insuficiencia medular global* o aplasia medular; v. cap. 36) o a una alteración exclusiva de la trombopoyesis (*insuficiencia medular selectiva*) por efecto sobre los megacariocitos de sustancias tóxicas (fármacos, alcohol y otras drogas), virus, etc. Existe una curiosa modalidad de trombocitopenia amegacariocítica congénita que se asocia con ausencia bilateral del radio; por eso recibe

la denominación de TAR (acrónimo de trombocitopenia con ausencia de radio).

- **Trombocitopenia megacariocítica:** en este caso los megacariocitos están presentes en la médula ósea pero son anormales desde el punto de vista morfológico y funcional, y muchos de ellos sucumben antes de generar plaquetas (trombopoyesis ineficaz); este tipo de trombocitopenia es la que se presenta en el *síndrome mielodisplásico* y en los *déficit de cobalamina* o de *ácido fólico*.

Trombocitopenia periférica

Sus mecanismos se desglosan así:

- **Destrucción inmunológica de plaquetas (trombocitopenia inmune):** a) mediada por autoanticuerpos (*trombocitopenia autoinmune*), que pueden observarse tras una infección vírica (hecho frecuente en niños), en el

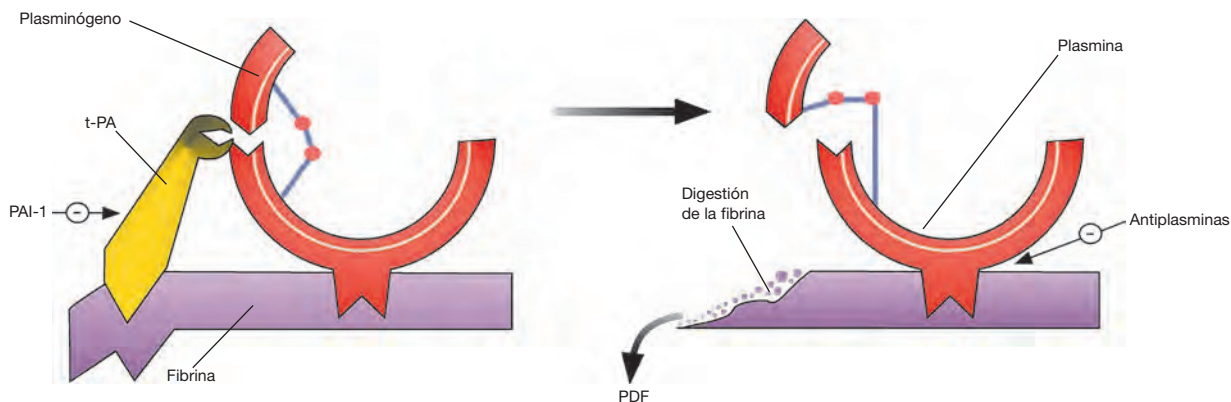


Figura 38-5

Fibrinólisis. La fibrinólisis se inicia al fijarse sobre la superficie de fibrina una proteína plasmática inactiva, el plasminógeno, que a continuación es convertido en plasmina por acción del activador tisular del plasminógeno (t-PA). La plasmina digiere la fibrina (surgen así los productos de degradación del fibrinógeno y de la fibrina [PDF], que interfieren la polimerización de la fibrina) y los factores V y VIII de la coagulación. La fibrinólisis es inhibida por antiplasminas (p. ej., α_2 -antiplasmina) y por el inhibidor-1 del activador tisular del plasminógeno (PAI-1).

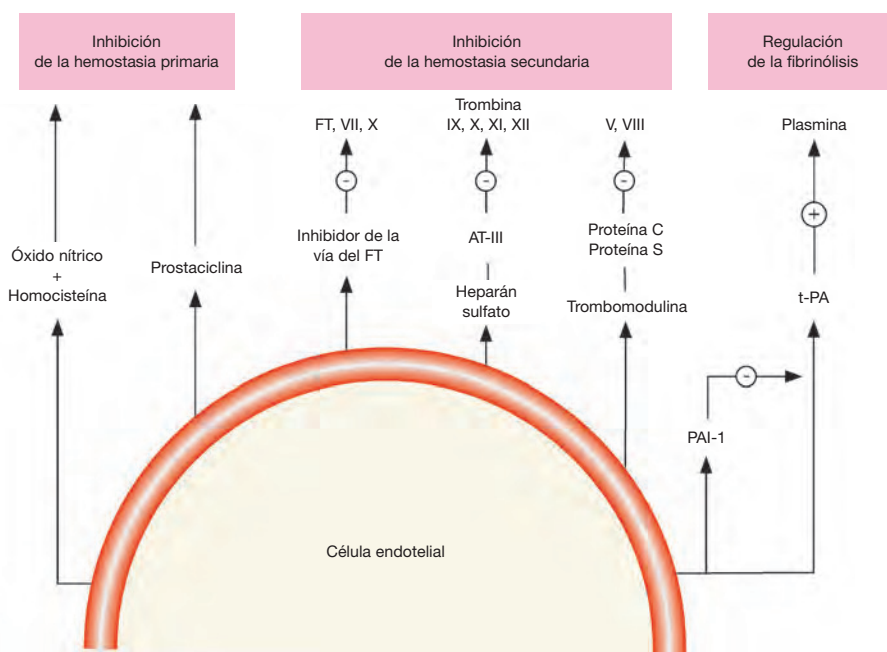


Figura 38-6 Potencial anticoagulante del endotelio. AT-III, antitrombina III; FT, factor tisular.

contexto de una enfermedad autoinmune (p. ej., lupus eritematoso sistémico) o sin otra enfermedad subyacente aparente (púrpura trombocitopénica idiopática); *b*) por anticuerpos relacionados con ciertos medicamentos (trombocitopenia por hipersensibilidad), y *c*) debida a aloanticuerpos (púrpura inmune neonatal o postransfusional). La reacción inmune implicada es la misma que actúa en la hemólisis y la neutropenia inmunológicas (reacción de tipo II; v. fig. 4-7).

- **Distribución anormal de plaquetas:** es el mecanismo de la trombocitopenia vinculada al hiperesplenismo (v. cap. 37), por secuestro de plaquetas en el bazo.
- **Consumo excesivo de plaquetas:** las plaquetas se consumen porque forman agregados en la microcirculación, como ocurre en la coagulación intravascular diseminada (v. más adelante) y en la llamada púrpura trombocitopénica trombótica.

En las tres situaciones citadas, la médula ósea responde aumentando la trombopoyesis y, por tanto, la producción de megacariocitos: **trombocitopenia megacariocítica**.

TROMBOCITOPATÍAS

Consisten en defectos de la función plaquetaria (v. fig. 38-1). Las **trombocitopatías congénitas** son raras; se incluyen, por ejemplo:

- **Síndrome de Bernard-Soulier:** las plaquetas son de gran tamaño y deficitarias en la glucoproteína (GP)

Ib/IX de su membrana, por lo que se adhieren menos al factor von Willebrand del subendotelio.

- **Tromboastenia de Glanzmann:** existe una deficiencia de GP IIb/IIIa, molécula que en condiciones normales se une al fibrinógeno para formar puentes interplaquetarios; la consecuencia es un defecto de agregación plaquetaria.
- Disminución del ADP contenido en los gránulos densos intraplaquetarios: conlleva una menor liberación de dicha sustancia y el consiguiente trastorno de activación y agregación de las plaquetas.

Las **trombocitopatías adquiridas** son mucho más habituales y se presentan:

- Al administrar ciertos fármacos: el paradigma es el **ácido acetilsalicílico**, que inhibe la ciclooxigenasa y, con ello, la síntesis de tromboxano A_2 , una sustancia promotora de la activación y agregación plaquetarias.
- En determinadas situaciones patológicas: por ejemplo, la insuficiencia renal crónica o la insuficiencia hepática se asocian con un defecto de las moléculas de la membrana plaquetaria a través de las cuales las plaquetas se adhieren al subendotelio, en particular la GP Ib/IX.

MANIFESTACIONES

Los trastornos de la hemostasia primaria pueden ser totalmente asintomáticos o expresarse por una mayor tendencia a la aparición de hemorragias (**diáte-**

sis hemorrágica). Un recuento de plaquetas superior a $40 \times 10^9/l$ no suele ser causa de hemorragia; por debajo de ese valor, el riesgo hemorrágico es más alto en la trombocitopenia central que en la periférica, ya que, al estar alterada la trombopoyesis en la primera, la mayor parte de las plaquetas circulantes son viejas (llevan más tiempo en el torrente circulatorio) y menos activas desde el punto de vista funcional.

La expresión clínica adopta lo que se denomina **patrón de sangrado de tipo alteración de la hemostasia primaria**. Está caracterizado por la presencia de hemorragias cutáneas (reciben la denominación genérica de púrpura) y mucosas de aparición espontánea o inmediatamente después de un traumatismo:

- Cuando la sangre se extravasa desde los capilares de la piel aparecen las llamadas *petequias*, que son hemorragias cutáneas puntiformes; y si la extravasación procede de las arteriolas y las vénulas, se producen cúmulos sanguíneos de un tamaño mayor que el de las petequias, conocidos como *equimosis* («cardenales»). En los trastornos plaquetarios la distribución corporal de esas hemorragias acostumbra a ser difusa y simétrica, mientras que en las angiopatías la púrpura asienta preferentemente en miembros inferiores, y en el caso concreto de las vasculitis se trata de una *púrpura palpable*, como consecuencia del infiltrado inflamatorio existente en la pared del vaso.
- En relación con las *hemorragias mucosas*, la bucal se manifiesta por gingivorragia (sangre en las encías); la del aparato digestivo cursa con hematemesis o melena, la del aparato respiratorio se expresa por epistaxis (hemorragia nasal) o hemoptisis, y la del aparato genitourinario por hematuria.

Por lo que respecta a las **exploraciones complementarias**, el estudio del *frotis de sangre periférica* permite constatar eventuales agregados de plaquetas causantes de seudotrombocitopenia y, asimismo, es útil para orientar el tipo concreto de trombocitopenia: en la central predominan las plaquetas de pequeño tamaño (viejas por falta de renovación de las plaquetas circulantes), y en la trombocitopenia periférica hay un predominio de plaquetas grandes (jóvenes, recientemente formadas) por exaltación de la trombopoyesis.

El *examen de la médula ósea* es consecuente con el comportamiento descrito: aumento de megacariocitos en la trombocitopenia periférica y disminución en la central, salvo cuando la trombopoyesis normal es ineficaz, en cuyo caso sí se observan estos precursores medulares, aunque muestran anomalías morfológicas.

La *resistencia capilar* está disminuida tanto en las alteraciones plaquetarias como en la angiopatía debida a fragilidad vascular. El *tiempo de hemorragia* se prolon-

ga en cualquiera de los trastornos plaquetarios. Los *estudios de la función plaquetaria* permitirán caracterizar, en su caso, la naturaleza de la trombocitopatía.

PATOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA SECUNDARIA

Consiste básicamente en déficit cuantitativos (por defecto de síntesis) o cualitativos de determinados factores de la coagulación:

- **Defecto de síntesis de factores de la coagulación:** el paradigma de los defectos congénitos son las *hemofilias A y B* (esta última menos frecuente), carencias de los factores VIII y IX, respectivamente, transmitidas siguiendo un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X (fig. 38-7). En cuanto a los defectos adquiridos, el trastorno de la síntesis de los factores de la coagulación puede estar vinculado a una *insuficiencia hepatocelular* o bien a un *déficit de vitamina K* (p. ej., colestasis o administración de fármacos anticoagulantes antagonistas de la vitamina), que en este último caso se delimita a los factores de la coagulación dependientes de dicha vitamina (factores II, VII, IX, X).
- **Anticoagulantes circulantes:** se trata de autoanticuerpos (generalmente IgG) dirigidos contra determinados factores de la coagulación, a los que inhiben; por eso sus consecuencias son superponibles a las del déficit genuino del factor afectado. Los anticoagulantes más característicos son los anticuerpos anti-factor VIII, que surgen tras la administración repetida de dicha proteína (p. ej., en pacientes hemofílicos) y, a veces, tras el parto, en ancianos sanos y en pacientes con una enfermedad autoinmune.

MANIFESTACIONES

Los trastornos de la hemostasia secundaria son frecuentemente asintomáticos y se descubren al constatar un resultado alterado de alguna de las pruebas complementarias que la exploran. Otras veces su consecuencia es una **diátesis hemorrágica**, con un **patrón de sangrado de tipo alteración de la hemostasia secundaria**, en el cual las hemorragias aparecen al cabo de varias horas o días después de un traumatismo, con una disociación pronunciada entre la intensidad del mismo y su manifestación hemorrágica:

- Predominan las grandes equimosis y, sobre todo, los *hematomas*, que son colecciones de sangre que habitualmente infiltran el tejido subcutáneo y las masas musculares (en ellas el hematoma se manifiesta por una masa palpable), pero también pueden

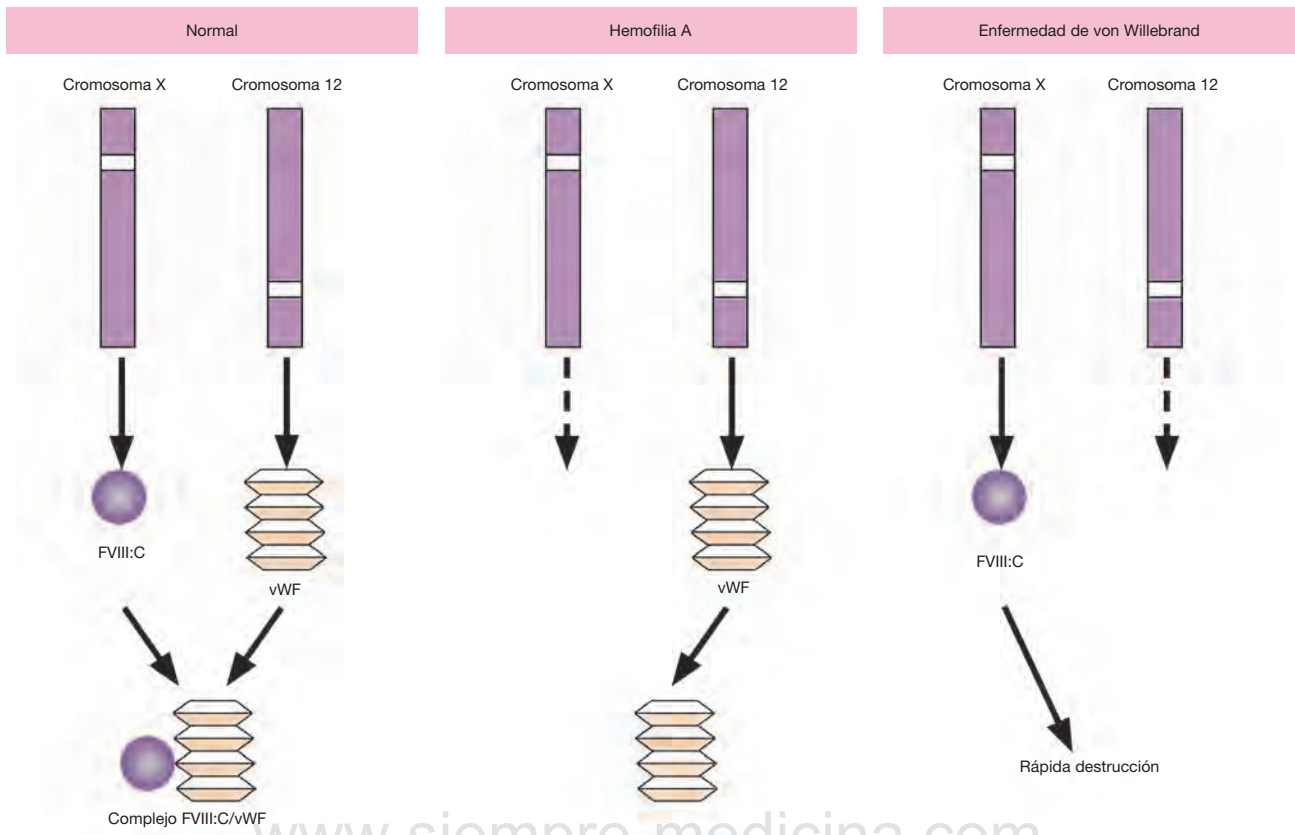


Figura 38-7 Bases moleculares de la hemofilia A y de la enfermedad de von Willebrand. En el factor VIII se distinguen una molécula con actividad coagulante o factor VIII:C (FVIII:C), codificado por el cromosoma X; y el factor von Willebrand (vWF), dependiente del cromosoma 12, que transporta el factor VIII:C, regulando su aclaramiento. En la hemofilia es defectuosa la síntesis de FVIII:C, mientras que en la enfermedad de von Willebrand no se produce el factor del mismo nombre, destruyéndose rápidamente el FVIII:C.

localizarse en cavidades corporales, retroperitoneo o vísceras.

- Por razones que no se conocen completamente, el *hemartros* (acumulación de sangre en la cavidad articular) es más frecuente en la hemofilia.

Los resultados de las **exploraciones complementarias** varían según cuáles sean los factores de la coagulación deficitarios:

- *Alargamiento aislado del tiempo de tromboplastina parcial activada:* traduce una alteración exclusiva de factores pertenecientes a la vía intrínseca, ya se trate de un déficit de los mismos, como en la hemofilia, o de una inhibición por anticoagulantes circulantes, en cuyo caso el tiempo se normaliza al mezclar plasma del paciente con plasma control normal. Mediante técnicas apropiadas es posible identificar específicamente el factor deficitario.
- *Prolongación aislada del tiempo de protrombina:* expresa un trastorno exclusivo de factores de la vía extrínseca, en particular el factor VII. Es lo que ocurre

en la deficiencia moderada de vitamina K o en fases iniciales de una insuficiencia hepatocelular porque, al tener una semivida muy corta, el factor VII es el primero en volverse deficitario. La administración parenteral de vitamina K (*prueba de Koller*) no normaliza el alargamiento del tiempo de protrombina en la insuficiencia hepática y sí lo hace en el déficit de vitamina K (v. caps. 15 y 16).

- *Prolongación conjunta del tiempo de tromboplastina parcial activada y del tiempo de protrombina:* significa la existencia de un trastorno combinado de las vías intrínseca y extrínseca o de la vía común. Entre otras circunstancias, la citada alteración biológica se constata cuando la insuficiencia hepatocelular o la avitaminosis K determinan un déficit no sólo del factor VII, sino de otros factores dependientes de la vitamina K, como el II, IX y X.
- *Prolongación del tiempo de trombina:* indica un defecto de la formación de fibrina como consecuencia de una menor disponibilidad de fibrinógeno. Generalmente la prolongación del tiempo de trombina se asocia con sendos *alargamientos de los tiempos de trom-*

boplastina parcial activada y de protrombina, ya que el «punto final» de estas dos pruebas es precisamente la formación del coágulo de fibrina. Esta alteración conjunta se observa, sobre todo, en la insuficiencia hepatocelular grave; son raros los defectos congénitos cualitativos o cuantitativos del fibrinógeno.

HIPERFIBRINÓLISIS

La hiperfibrinólisis determina una destrucción prematura del coágulo definitivo y el consiguiente riesgo de hemorragia. La **hiperfibrinólisis secundaria** es la respuesta fisiológica a una excesiva formación de fibrina (v. más adelante Coagulación intravascular diseminada). La **hiperfibrinólisis primaria** tiene lugar cuando aumenta la plasmina circulante; se trata de una situación muy infrecuente, de origen congénito (p. ej., déficit de α_2 -antiplasmina o del inhibidor-1 del activador del plasminógeno) o adquirido al liberarse a la sangre un exceso de activador tisular del plasminógeno procedente de tejidos ricos en dicha sustancia (próstata, páncreas), ya sea por lesión (tumores de próstata o páncreas) o manipulación quirúrgica de los mismos.

TRASTORNOS COMBINADOS DE LA HEMOSTASIA

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

Es probablemente el trastorno hereditario más común de la hemostasia; se caracteriza por un defecto cuantitativo o cualitativo del factor von Willebrand (fig. 38-7). Como dicha proteína promueve tanto la hemostasia primaria (actúa en la adherencia y agregación de las plaquetas) como la secundaria (retarda el aclaramiento de la molécula VIII:C), la expresión clínica de la enfermedad de von Willebrand puede reflejar ambas alteraciones:

- *Hemorragias cutaneomucosas y prolongación del tiempo de hemorragia.*
- *Hematomas y alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada*, presentes en las variantes de la enfermedad en las que se destruye el factor VIII:C.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

Se caracteriza por la activación de los sistemas que intervienen en la hemostasia (fig. 38-8):

- **Activación de la hemostasia secundaria:** se inicia por la vía extrínseca, al acceder a la luz vascular el factor tisular y unirse seguidamente con el factor VII

de la coagulación. El factor tisular se libera desde el subendotelio debido a la lesión endotelial que induce la endotoxina de gérmenes gramnegativos y exotoxinas de grampositivos; también contribuye a ello la disfunción del endotelio creada por citocinas proinflamatorias secretadas por monocitos/macrófagos activados por dichos productos bacterianos o por restos necróticos fagocitados (v. cap. 2). La activación de la hemostasia secundaria no se contrarresta con la acción anticoagulante del sistema trombomodulina-proteína C-proteína S, porque la disfunción y lesión endotelial también reducen la expresión de trombomodulina a ese nivel, así como los niveles de proteína C. De acuerdo con los mecanismos expuestos, se comprende que la causa más habitual de coagulación intravascular diseminada sea el *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* (v. cap. 4), de origen infeccioso (sepsis) o no (p. ej., isquemia generalizada e intensa, traumatismos graves).

Otras posibles fuentes de factor tisular y, por tanto, potenciales causas de coagulación intravascular diseminada, son, por ejemplo, células tumorales (especialmente los adenocarcinomas productores de mucina), hepatocitos necróticos, tejido fetal necrótico o tejido placentario.

- **Activación de la hemostasia primaria:** el exceso de trombina generado al activarse la hemostasia secundaria induce la activación y agregación de plaquetas.
- **Hiperfibrinólisis secundaria:** su relevancia clínica es variable. La mera presencia de fibrina en la circulación ya activa la fibrinólisis, dado que aquella constituye el sustrato molecular sobre el cual se fija el plasminógeno para su posterior conversión en plasmina. En teoría, la hiperfibrinólisis podría compensar la activación hemostática al degradar la fibrina formada en exceso. Sin embargo, no existe un equilibrio entre la producción excesiva de fibrina y la intensidad de degradación de la misma, porque el sistema de la fibrinólisis está relativamente frenado por el inhibidor-1 del activador del plasminógeno, cuya actividad la incrementan las citocinas proinflamatorias actuando sobre el endotelio vascular.

Manifestaciones

La activación de los sistemas hemostáticos descritos tiene dos consecuencias de signo opuesto (fig. 38-9):

- **Trombosis:** los coágulos se depositan en el interior de los vasos de la microcirculación de múltiples territorios corporales, con la consiguiente isquemia tisular.
- **Diátesis hemorrágica:** se produce porque, en el ejercicio de su función, hay un consumo masivo de factores de coagulación y plaquetas; de ahí que la expre-

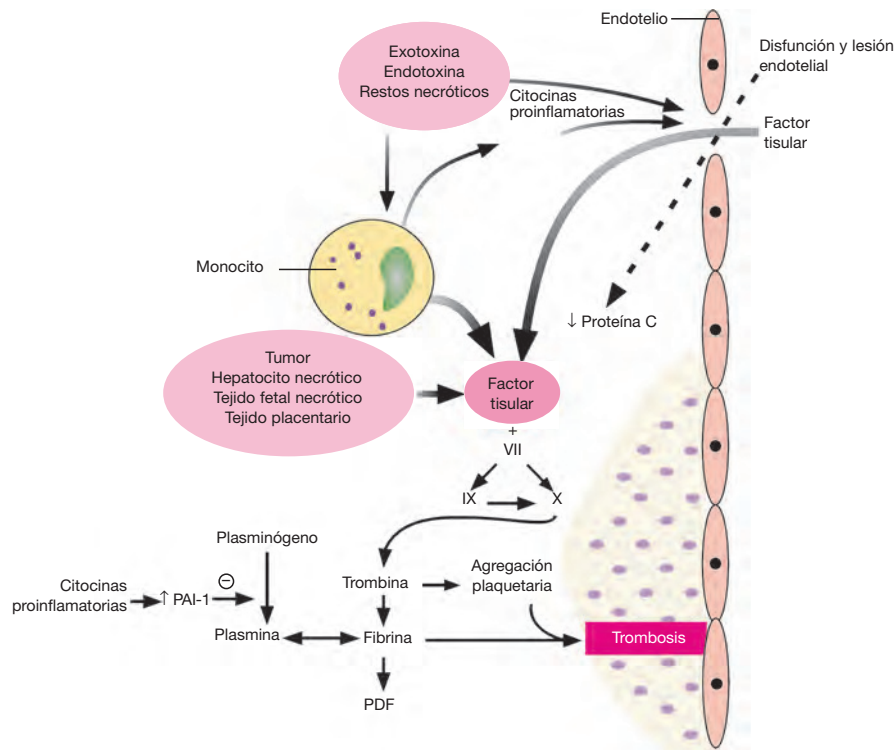


Figura 38-8 Desarrollo de la coagulación intravascular diseminada. La endotoxina de gérmenes gramnegativos, la exotoxina de grampositivos, restos necróticos y citocinas proinflamatorias provocan disfunción y lesión endotelial, liberándose factor tisular desde el subendotelio vascular; este factor también puede acceder a la circulación a partir de ciertos tumores, hepatocitos o tejido fetal necróticos. La unión del factor tisular con el factor VII de la coagulación activa la hemostasia secundaria, a lo cual también contribuye un defecto del sistema inhibidor de la proteína C, con la consiguiente trombosis en la microcirculación; el exceso de trombina promueve la agregación plaquetaria. La fibrinólisis está activada por la presencia de fibrina, aunque por otro lado también la inhiben las citocinas proinflamatorias actuando a través del PAI-1.

sión *coagulopatía de consumo* sea sinónimo de coagulación intravascular diseminada. El *patrón de sangrado es mixto* (de alteración de la hemostasia primaria y de la secundaria). La hiperfibrinólisis puede contribuir al desarrollo de la hemorragia, ya que el exceso de plasmina intensifica el consumo de factores de la coagulación (la plasmina degrada el fibrinógeno y los factores V y VIII) y, por otra parte,

los productos de degradación del fibrinógeno y de la fibrina interfieren la polimerización de la fibrina.

Es fácil deducir el comportamiento de las **exploraciones complementarias** en la coagulación intravascular diseminada: trombocitopenia, alteración de todas las pruebas que exploran la hemostasia secundaria y aumento de los productos de degradación del fibrinógeno y de la fibrina y de los dímeros D; es posible detectar *esquizocitos* en el frotis de sangre periférica, como expresión de una hemólisis microangiopática (v. cap. 36).

DIÁTESIS TROMBÓTICA

Es la predisposición a que se formen coágulos dentro del torrente circulatorio; también se denomina **trombofilia** o **estado de hipercoagulabilidad**. En último término, la propensión a formarse trombos se debe a un desequilibrio entre los potenciales hemostático y anticoagulante de la sangre, principalmente por defectos de este último (tríada de Virchow): trastornos de los sistemas plasmáticos que intervienen en la hemostasia, en-

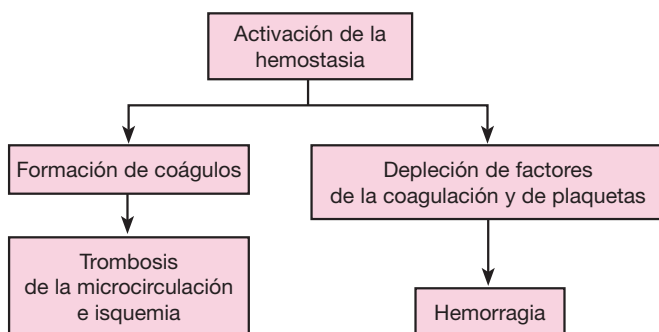


Figura 38-9 Consecuencias de la coagulación intravascular diseminada.

lentecimiento del flujo sanguíneo y alteración del endotelio vascular.

Trastornos de los sistemas plasmáticos

Los ejemplos característicos son trastornos de inhibidores plasmáticos de la hemostasia. Se incluyen fundamentalmente las *deficiencias congénitas de proteínas C, S y de antitrombina III*, y la *resistencia a la acción de la proteína C activada*, que aparece en individuos portadores del llamado factor V Leiden (es el factor V de la coagulación modificado al producirse un cambio en su estructura molecular, lo que impide su reconocimiento e inactivación por la proteína C; v. fig. 38-4). Mucho menos habituales son los defectos congénitos de la fibrinólisis, como el déficit de plasminógeno y del activador tisular de plasminógeno, o el exceso del inhibidor-1 de dicho activador.

Por otra parte, recientemente se ha descubierto un trastorno de la hemostasia secundaria, la mutación en el nucleótido 20210 del gen de la protrombina (*mutación G20210A*), que implica una mayor actividad de la protrombina en el plasma.

Las principales circunstancias sugerentes de la existencia de alguno de los trastornos plasmáticos citados son: historia familiar de trombosis, trombosis venosa en un sujeto joven, trombosis venosa recurrente a cualquier edad o localización del trombo en regiones anatómicas infrecuentes (p. ej., vena porta o venas mesentéricas). Es menos común que la forma de presentación sea una trombosis arterial sin lesión vascular previa que la justifique. A veces la trombosis afecta a las venas superficiales de forma recurrente; es lo que se conoce como *tromboflebitis migratoria* (o *migrans*) debida a sustancias procoagulantes (p. ej., factor tisular o mucina que activa el factor X) liberadas por determinados tumores (p. ej., de páncreas).

Enlentecimiento del flujo sanguíneo

Lo presentan los individuos inmovilizados durante un tiempo prolongado en posición de decúbito, y los

enfermos con una patología causante de hiperviscosidad sanguínea (p. ej., policitemia vera), ya que ese estado impone una resistencia al flujo sanguíneo. El enlentecimiento del flujo es un factor de riesgo para la trombosis venosa, que en los individuos encamados se localiza preferentemente en las extremidades inferiores, cuyo flujo venoso ya es de por sí lento, y la hiperviscosidad se desarrolla en localizaciones inhabituales (p. ej., venas suprahepáticas o mesentéricas). Por analogía con el enlentecimiento circulatorio periférico, la estasis sanguínea en las cámaras cardíacas dilatadas (p. ej., la aurícula izquierda en la estenosis mitral) o carentes de contracción (en la fibrilación auricular) favorece la trombosis intracavitaria.

Alteración del endotelio vascular

Condiciona un defecto de los diversos factores endoteliales reguladores de la hemostasia. En el llamado *síndrome antifosfolípido*, uno de los posibles mecanismos de trombosis es la disfunción y lesión del endotelio creada por anticuerpos antifosfolípido que interactúan con complejos fosfolípido-proteína de las células endoteliales. La lesión endotelial propicia la adherencia y agregación plaquetarias a la pared vascular desendotelizada, y permite la exposición a la sangre del factor tisular subendotelial, con la consiguiente activación de la hemostasia secundaria. El síndrome puede asociarse con enfermedades autoinmunes (en particular el lupus eritematoso sistémico) y cursa tanto con trombosis arterial como venosa.

La lesión del endotelio vascular también es el mecanismo de la trombosis arterial tras la *rotura de una placa de ateroma* asentada en la pared del vaso (v. cap. 28). Actualmente se destaca la importancia de la *hiperhomocisteinemia* (congénita o adquirida por déficit de ácido fólico, vitamina B₆ o cobalamina; v. cap. 49); en el proceso de autooxidación de la homocisteína se generan radicales libres de oxígeno que producen disfunción y lesión endotelial y, asimismo, oxidan lipoproteínas de densidad baja, iniciándose de esta forma el desarrollo de la placa de ateroma.



PUNTOS CLAVE

- En la hemostasia primaria o provisional intervienen la pared vascular y las plaquetas, que sucesivamente se adhieren al endotelio, se activan y al final se agregan, formando un trombo plaquetario.
- En la hemostasia secundaria actúan los factores plasmáticos de la coagulación, que se activan por dos vías: una intrínseca y otra extrínseca, y ambas confluyen en una vía común, que finaliza en la conversión de protrombina en trombina, y ésta promueve la transformación de fibrinógeno en fibrina, constituyéndose así el coágulo definitivo.
- El concepto de potencial anticoagulante de la sangre se refiere a un sistema inhibidor de la hemostasia en el que se integran constituyentes plasmáticos (antitrombina III, sistema trombomodulina-proteína C-proteína S y sistema de la fibrinólisis), flujo sanguíneo y función endotelial.
- Diátesis hemorrágica: predisposición a presentar pérdidas sanguíneas por alteración de la hemostasia primaria, de la hemostasia secundaria, de la fibrinólisis o por mecanismo mixto.
- La hemostasia primaria puede alterarse por un trastorno vascular (angiopatía) o una alteración de las plaquetas, ya sea una disminución de su número (trombocitopenia) o un defecto de su función (trombocitopatía). A su vez, la trombocitopenia puede ser central, por un defecto de la trombopoyesis, o periférica, por pérdida de plaquetas circulantes.
- En los trastornos de la hemostasia primaria las hemorragias son fundamentalmente cutáneas y mucosas.
- La hemostasia secundaria se altera por un defecto de la síntesis de factores plasmáticos de la coagulación o por existir factores anticoagulantes circulantes. La determinación de los tiempos de protrombina, tromboplastina parcial activada y de trombina ayudan a identificar el trastorno.
- En los trastornos de la hemostasia secundaria se presentan fundamentalmente hematomas superficiales y profundos.
- La coagulación intravascular diseminada es un trastorno combinado de la hemostasia primaria y secundaria, con hiperfibrinólisis secundaria.
- La coagulación intravascular diseminada se caracteriza por la activación generalizada de todos los sistemas de la hemostasia, lo que da lugar, por un lado, a la formación de coágulos en los vasos de la microcirculación, con la consiguiente isquemia tisular y, por otro lado, a una diátesis hemorrágica producida por un consumo masivo de los factores de la coagulación y de las plaquetas. La causa más común es el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, de origen infeccioso (sepsis) o no (p. ej., isquemia global e intensa).
- Diátesis trombótica, trombofilia o estado de hipercoagulabilidad: tendencia a la formación de coágulos dentro del torrente circulatorio.
- La diátesis trombótica se debe a defectos de los inhibidores plasmáticos de la coagulación (déficit de antitrombina III o de proteínas C y S, y resistencia a la acción de proteína C activada), incremento de actividad de la protrombina, enlentecimiento del flujo sanguíneo o alteración del endotelio vascular.

PATOLOGÍA ÓSEA

REMODELACIÓN ÓSEA

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

TRASTORNOS CUANTITATIVOS DE LA REMODELACIÓN ÓSEA

Osteoporosis

TRASTORNOS CUALITATIVOS DE LA REMODELACIÓN ÓSEA

Osteomalacia Enfermedad ósea de Paget

REMODELACIÓN ÓSEA

La patología del hueso se limitará al estudio de las alteraciones de la remodelación ósea, cuyo ciclo fisiológico se representa en la figura 39-1, son conocidas genéricamente como **osteopatías metabólicas**. Salvo algún caso concreto, afectan a todo el esqueleto, y como la actividad remodeladora es más intensa en las trabéculas que en la cortical del hueso, las osteopatías metabólicas tienen su mayor expresión en el hueso trabecular, localizado fundamentalmente en las regiones epifisarias y metafisarias de los huesos largos y en las vértebras. Además de esta patología sistémica, hay que recordar la posibilidad de que el hueso resulte lesionado por problemas óseos localizados, como los tumores o las infecciones.

Para facilitar la comprensión de las osteopatías metabólicas conviene tener presentes dos conceptos fisiológicos:

- **Balance óseo de una unidad de remodelación ósea:** es la diferencia entre el volumen o masa de hueso viejo destruido y el de hueso nuevo formado en una determinada unidad de remodelación ósea. En el sujeto

joven el balance está equilibrado, es decir, la resorción y la formación de hueso tienen la misma intensidad, y la masa ósea no se modifica (fig. 39-2 A). Sin embargo, a partir de los 30-40 años de edad hay un *balance óseo negativo fisiológico* (fig. 39-2 B), que se acentúa en la menopausia (fig. 39-3), por el cual la cantidad de hueso que se forma en cada unidad de remodelación es ligeramente menor de la que se destruye, resultando una pérdida fisiológica de masa ósea.

- **Recambio o turnover óseo:** es el volumen o masa de hueso que se renueva por unidad de tiempo. Depende del número de unidades de remodelación ósea presentes, lo cual está relacionado, a su vez, con el grado de activación osteoclástica. Un aumento del número de unidades provoca lo que se denomina *recambio óseo alto* (fig. 39-2 C).

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Entre las pruebas de laboratorio indicadas para el estudio de las osteopatías metabólicas, destaca la determinación de los **marcadores bioquímicos de remodelación ósea**, llamados así porque su concentración sérica o urinaria refleja la dinámica de dicho proceso; debido a su baja sensibilidad, sus niveles sólo sufren modificaciones significativas cuando el trastorno de la remodelación es intenso:

- **Marcadores de formación ósea:** son sustancias sintetizadas por los osteoblastos, entre las que destaca la *fosfatasa alcalina*, sobre todo la fracción de procedencia ósea, que se determina en el suero. Otros marcadores séricos de formación ósea interesantes son la *osteocalcina*, una proteína no colágena constituyente de la sustancia osteoide, que accede a la sangre a medida que se forma hueso nuevo; y los *péptidos terminales del procolágeno de tipo I*, que se vierten a la sangre cuando dicho procolágeno se transforma en el colágeno de la sustancia osteoide.

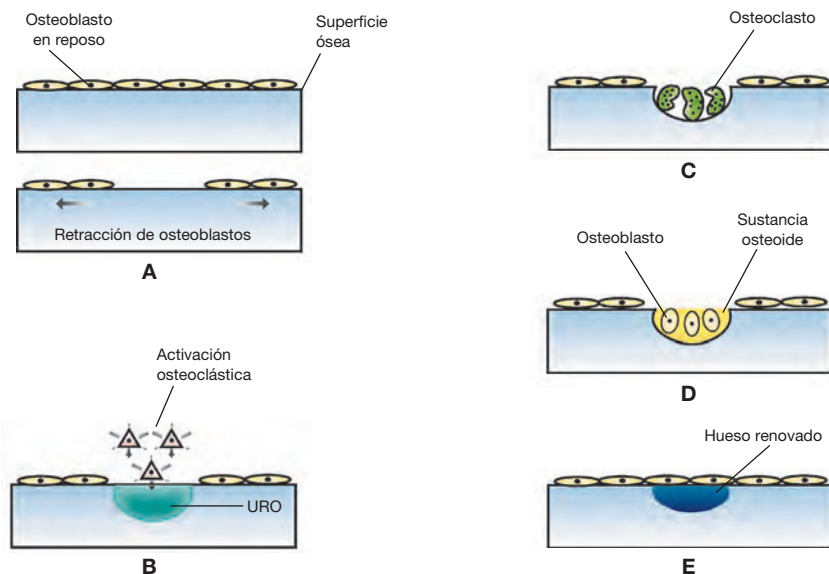


Figura 39-1 Ciclo de remodelación ósea. La remodelación ósea es el proceso de renovación gracias al cual se sustituye continuamente tejido óseo viejo por otro nuevo, mediante sucesivos fenómenos de resorción y formación de hueso en zonas óseas microscópicas, bien delimitadas, dispersas por todo el esqueleto, denominadas unidades de remodelación ósea (URO). El ciclo de remodelación consta de las fases siguientes: A) retracción de osteoblastos en reposo que revisten la superficie del hueso; B) reclutamiento y activación de los precursores de los osteoclastos; C) transformación de los precursores en osteoclastos maduros, que inician el proceso de resorción ósea; D) «caída» en la cavidad ósea de osteoblastos, que la rellenan sintetizando sustancia osteoide (fibras de colágeno y proteínas no colágenas); E) mineralización de la sustancia osteoide (depósito de sales de calcio y fósforo, que forman cristales de hidroxiapatita), propiciada por los osteoblastos al producir fosfatasa alcalina, una enzima que degrada el pirofosfato, potencial inhibidor de dicho depósito, finalizando así la formación de hueso nuevo. Obsérvese que el primer paso para la constitución de una URO es la activación osteoclástica; cuanto mayor sea ésta, más unidades se crearán y más intensa será la remodelación. Casi dos terceras partes de las superficies óseas accesibles a los osteoclastos corresponden a hueso trabecular, por lo que es en las trabéculas donde se desarrolla la mayor actividad remodeladora. La remodelación ósea está regulada, entre otros, por la paratohormona (activa de forma indirecta los osteoclastos), la vitamina D (su metabolito más activo, el calcitriol, promueve la mineralización ósea), los estrógenos y las hormonas tiroideas (disminuyen y aumentan el recambio óseo, respectivamente). Otras sustancias como IL-1, IL-6 y TNF α activan los osteoclastos, mientras que algunos factores de crecimiento como el β -transformante ejercen un efecto contrario.

- **Marcadores de resorción ósea:** la mayoría son productos resultantes de la degradación del colágeno de la sustancia osteoide. Se incluyen la *hidroxiprolina*, los *puentes pirimídicos del colágeno* (p. ej., de *piridinolina*) y los *telopéptidos de colágeno*, que se determinan en la orina.

Otras pruebas de laboratorio ayudan a conocer la causa de la patología ósea metabólica, como, por ejemplo, la calcemia y la fosfatemia, y las determinaciones en sangre de hormonas (p. ej., paratohormona [PTH], hormonas tiroideas, estrógenos, cortisol) y de 25-hidroxicolecalciferol ($25[\text{OH}]\text{D}_3$), un metabolito de la vitamina D.

La utilidad de los **estudios morfológicos** en la patología ósea metabólica se resume así:

- La radiología convencional pone de manifiesto fracturas, deformidades u otras alteraciones óseas más peculiares.
- La gammagrafía ósea con tecnecio es útil para detectar focos con actividad osteoblástica excesiva.

- La densitometría (determinación de la absorción de fotones por el hueso) es el método más exacto para medir la masa ósea.
- La biopsia ósea está especialmente indicada para identificar los trastornos de mineralización de la sustancia osteoide.

TRASTORNOS CUANTITATIVOS DE LA REMODELACIÓN ÓSEA

Se denominan así porque el hecho constante en los mismos es una **disminución de la masa ósea**; incluyen la osteoporosis y la osteítis fibrosa quística (esta última se estudia en el cap. 46).

OSTEOPOROSIS

Es la osteopatía metabólica más frecuente. Tomando como punto de partida un fenómeno normal como es el balance óseo negativo responsable de la pérdida fisioló-

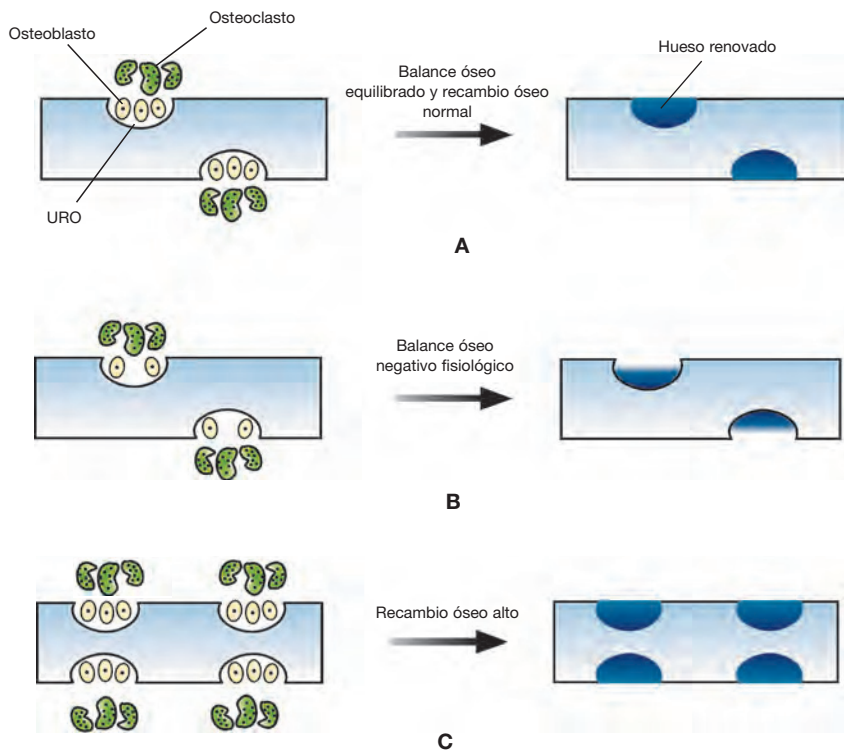


Figura 39-2 Representación idealizada del balance y recambio óseos. A) En cada unidad de remodelación ósea (URO) la actividad osteoblástica y osteoclástica están equilibradas (actúan 3 osteoblastos y 3 osteoclastos). B) En cada URO hay menos actividad osteoblástica que osteoclástica (3 osteoclastos y 2 osteoblastos), resultando un balance óseo negativo, un fenómeno fisiológico a partir de los 30-40 años. C) El aumento del número de URO determina un mayor volumen de hueso renovado por unidad de tiempo (recambio óseo alto).

gica de masa ósea (fig. 39-4 A), dos son los principales mecanismos de osteoporosis:

- **Balance óseo más negativo en cada unidad de remodelación ósea** (fig. 39-4 B): traduce una menor actividad osteoblástica e interviene en la génesis de la *osteoporosis senil* (pacientes de ambos sexos mayores de 65 años) y, en parte, en la osteoporosis vinculada a un exceso de glucocorticoides.
- **Mayor número de unidades de remodelación con balance óseo negativo fisiológico** (fig. 39-4 C): como el aumento del número de unidades de remodelación condiciona un mayor recambio óseo, a este tipo de osteoporosis también se la conoce como de *recambio alto*. Es el mecanismo de la *osteoporosis posmenopáusica*, por privación de estrógenos, de la osteoporosis asociada con hiperparatiroidismo e hipertiroidismo primarios y, en parte, de la osteoporosis por exceso de glucocorticoides (éstos disminuyen la absorción intestinal y la reabsorción tubular de calcio, aumentado así la secreción de PTH, el número de unidades de remodelación y el recambio óseo).

Se habla de **osteoporosis involutiva** para designar tanto la osteoporosis senil como la posmenopáusica. La pérdida de masa ósea tiene lugar, sobre todo, en las trabéculas, que por ello se adelgazan y algunas, incluso, desaparecen, impidiendo el reparto uniforme de la carga

mecánica que actúa sobre el hueso. Su consecuencia es la **fragilidad ósea**, especialmente la de huesos con abundante tejido trabecular, y la susceptibilidad para producirse la fractura, ya sea espontánea o tras un traumatismo de intensidad mínima (*fractura patológica*).

Manifestaciones

La osteoporosis es asintomática en tanto no sobreviene la fractura. Las fracturas más típicas son las de la ex-

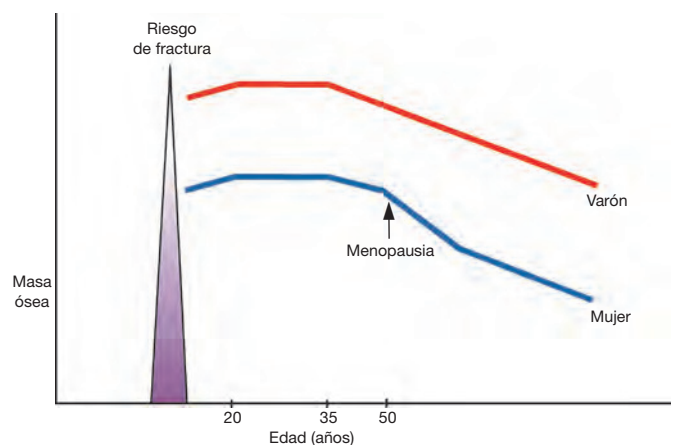


Figura 39-3 Evolución fisiológica de la masa ósea.

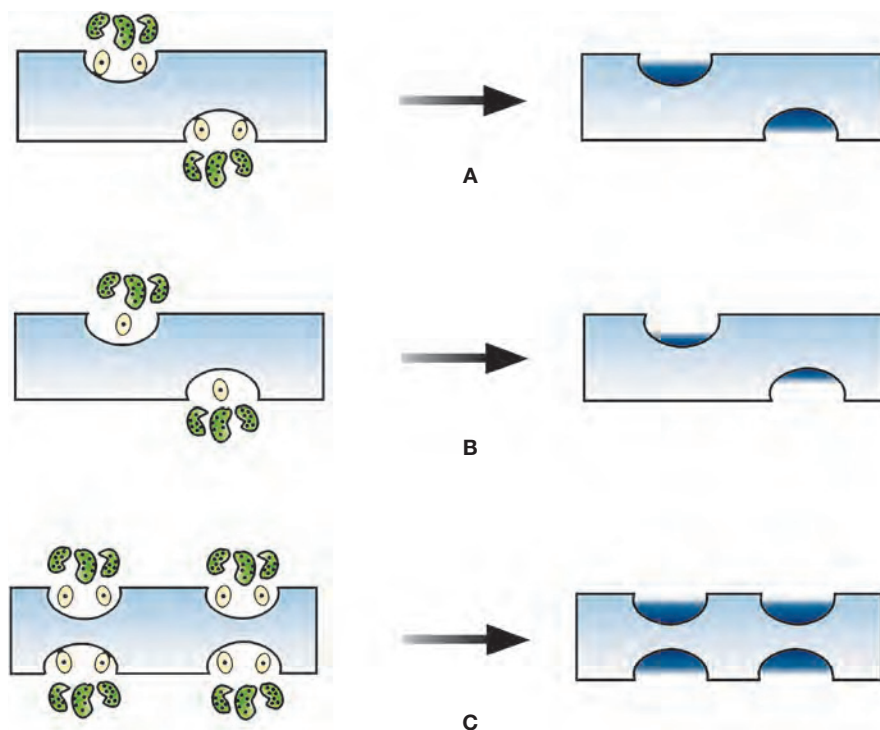


Figura 39-4 Representación idealizada de los principales mecanismos de osteoporosis. A) Balance óseo negativo fisiológico. B) Pérdida de masa ósea debida a un balance óseo más negativo de lo normal en cada unidad de remodelación ósea (p. ej., osteoporosis senil, glucocorticoides). C) Pérdida de masa ósea por aumento del número de unidades de remodelación ósea con balance óseo negativo fisiológico: osteoporosis de recambio óseo alto (p. ej., posmenopáusica, hiperparatiroidismo primario).

tremidad superior del fémur (fractura de «cadera») o distal del radio y, sobre todo, la de los cuerpos vertebrales (**colapso vertebral**), que se manifiesta por:

- **Dolor de espalda:** es de intensidad variable, localizado en la región vertebral afectada; lo produce la rotura del periostio, al ser la estructura que dispone de nociceptores.
- **Deformidades esqueléticas:** es típica la acentuación de la cifosis dorsal fisiológica («joroba de viuda»), determinada por el acúñamiento anterior de las vértebras dorsales; los aplastamientos vertebrales condicionan, además, una disminución de la estatura corporal y un acercamiento de los bordes ilíacos y las últimas costillas, desapareciendo la cintura y abombándose el abdomen (fig. 39-5).

Entre los **estudios morfológicos**, la radiología permite detectar diversos grados de colapso vertebral (fig. 39-5): a) **acúñamiento vertebral**, por disminución de la altura de la parte anterior de la vértebra, que es la más débil; b) **biconcavidad vertebral** debida a una reducción de la altura en la región vertebral central, lo que hace que la vértebra adopte un aspecto «de pez» o «de diábolo», y c) **aplastamiento vertebral completo** (vértebra «en galleta»), que es

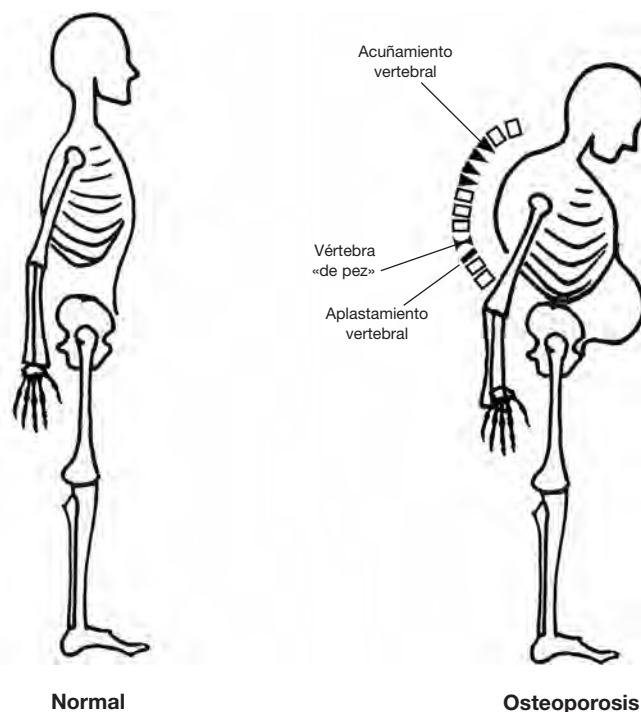


Figura 39-5 Deformidades en la osteoporosis.

el resultado de la pérdida de la altura en todas las porciones de la vértebra; es característico que se combinen estas alteraciones morfológicas a lo largo de la columna. La densitometría muestra una reducción de la masa ósea.

TRASTORNOS CUALITATIVOS DE LA REMODELACIÓN ÓSEA

La calidad del hueso es anormal, ya sea porque la sustancia osteoide no llega a mineralizarse en su totalidad (osteomalacia o raquitismo) o bien porque es anormal la disposición estructural de las fibras colágenas que la constituyen (enfermedad ósea de Paget).

OSTEOMALACIA

Mientras que la osteomalacia es una osteopatía metabólica del adulto, cuando el mismo trastorno se establece en la infancia se le denomina *raquitismo*. Ambos se caracterizan por la **acumulación de sustancia osteoide no mineralizada** (fig. 39-6).

La causa más frecuente de osteomalacia es la *deficiencia de vitamina D*. Considerando el metabolismo de esta vitamina, representado en la figura 39-7, se entiende que la deficiencia se produzca en situaciones de escasa exposición solar (p. ej., latitudes septentrionales, ancianos, enfermos crónicos); otros posibles orígenes del déficit de vitamina D son su aporte escaso con la dieta, su malabsorción, la síntesis insuficiente de su metabolito más activo, el 1-25-dihidroxicolecalciferol ($1-25[\text{OH}]_2\text{D}_3$ o calcitriol) (p. ej., en la insuficiencia renal crónica) o la resistencia a su acción en los tejidos. Es interesante señalar que la hidroxilación en el carbo-

no 25 de la vitamina D es una función que suele conservarse en la insuficiencia hepática, por lo que ésta no se asocia habitualmente con osteomalacia.

La segunda causa de osteomalacia es el *déficit de fosfato*, generalmente debido a trastornos de su reabsorción tubular, ya sean aislados o en el contexto de un síndrome de Fanconi (v. cap. 34); como muchos de ellos son de base genética, su traducción será evidente ya en la infancia, en forma de raquitismo, que es resistente a la administración de vitamina D. Mucho menos habitual es la osteomalacia oncogénica, producida por la acción de un factor fosfático denominado fosfatona (inhibe la reabsorción de fosfato en los túbulos renales y la conversión de $25(\text{OH})\text{D}_3$ en $1-25[\text{OH}]_2\text{D}_3$) secretado por tumores mesenquimatosos; y la osteomalacia por depleción de los tampones óseos de fosfato, que se desarrolla cuando éstos actúan de forma persistente para compensar una acidosis metabólica crónica.

Manifestaciones

La acumulación de sustancia osteoide no mineralizada vuelve al **hueso blando**, lo cual se manifiesta por:

- **Deformidades esqueléticas:** consisten en incurvaciones de los huesos largos, protrusión del acetábulo femoral en la pelvis o vértebras con aspecto «de pez».
- **Dolor óseo:** se localiza preferentemente en las caderas y en la columna vertebral, donde las deformidades distienden el periostio y estimulan sus nociceptores.

Es posible que la osteomalacia se asocie con miopatía, de mecanismo oscuro; su manifestación clínica

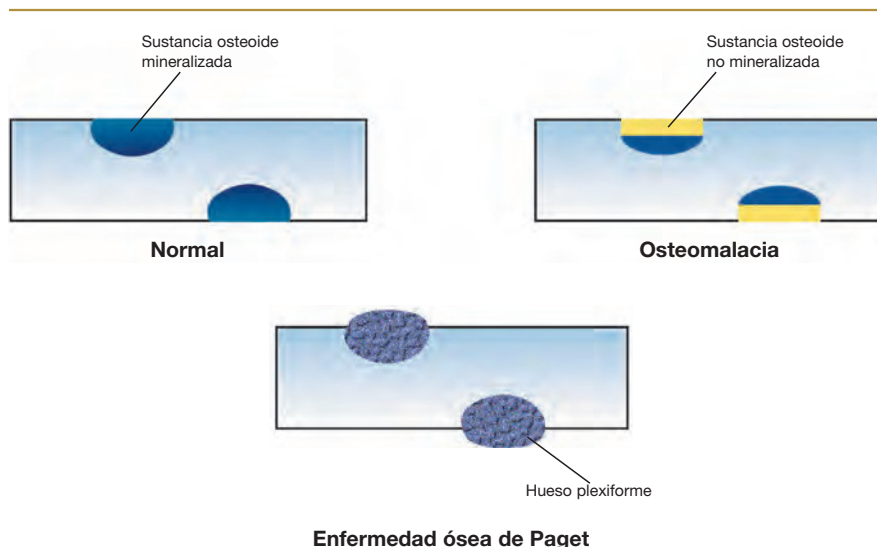


Figura 39-6 Representación idealizada de los trastornos cualitativos de la remodelación ósea.

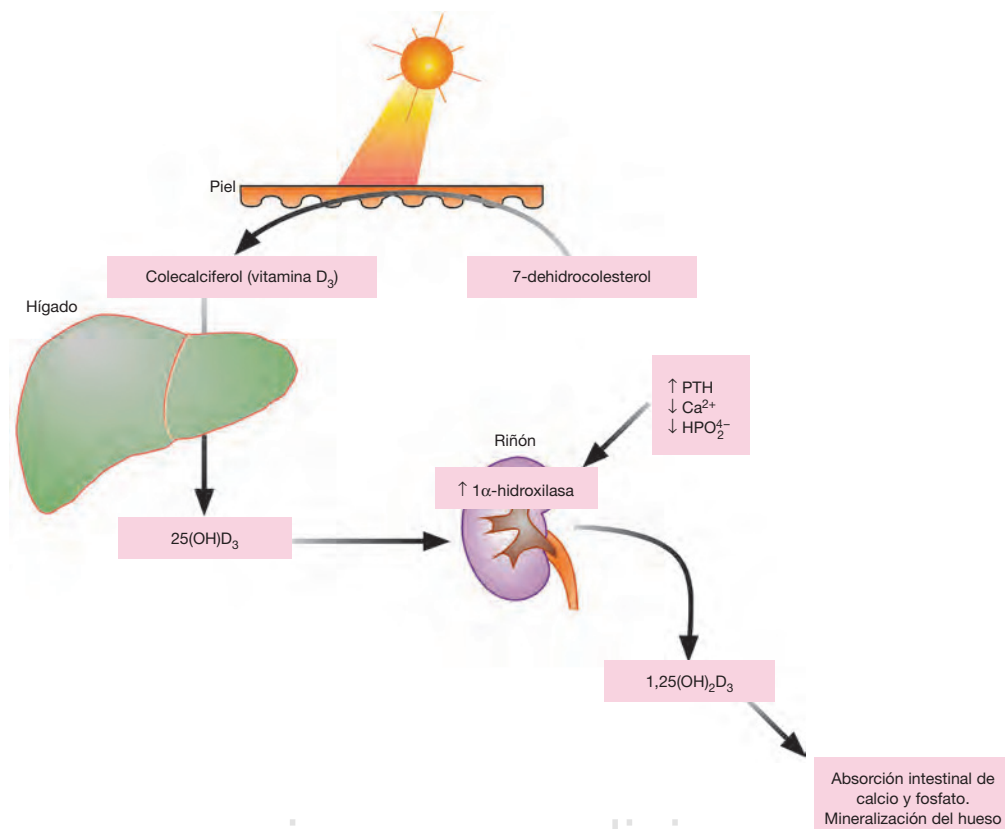


Figura 39-7 Metabolismo de la vitamina D. La principal fuente de vitamina D es la piel, donde se produce colecalciferol (vitamina D3) al actuar la radiación ultravioleta de la luz solar sobre un precursor, el 7-dehidrocolesterol. El colecalciferol accede al hígado, donde se transforma en 25(OH)D₃, que se convierte en el túbulo proximal renal en 1,25(OH)₂D₃ o calcitriol, bajo la acción de la enzima 1α-hidroxilasa; incrementan la actividad de esta enzima un aumento de la paratormona (PTH) y el descenso de la calcemia o de la fosfatemia. El calcitriol promueve la absorción intestinal de calcio y fósforo y la mineralización ósea.

es debilidad muscular. Por otro lado, en el raquitismo, a las manifestaciones de osteomalacia se le suma, entre otras alteraciones, un defecto de crecimiento debido a que la falta de mineralización también afecta al cartílago.

Los resultados de las **pruebas de laboratorio** dependen de la causa de la osteomalacia: en el déficit de vitamina D se constata hipocalcemia o normocalcemia, hipofosfatemia y disminución de la concentración sérica de 25(OH)D₃; y en la osteomalacia hipofosfatémica sólo se altera la concentración de fósforo.

El **estudio radiológico**, además de las deformidades citadas, puede poner de manifiesto la anomalía más específica, aunque infrecuente, de la osteomalacia: *líneas de Looser-Milkman* o *seudofracturas*, que son bandas hipodensas perpendiculares a la cortical ósea, generalmente bilaterales y simétricas, y localizadas preferentemente en el fémur, la escápula, la pelvis y las costillas; se trata de fisuras no mineralizadas resultantes de la exposición del hueso anormal a una carga mecánica mantenida.

ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET

Se desconoce su causa, aunque es posible que intervengan una predisposición genética y factores exógenos, probablemente virus. En esta osteopatía cualitativa la sustancia osteoide se mineraliza correctamente pero, por estar muy exaltada la actividad osteoblástica, al igual que también lo está la osteoclástica, el colágeno se sintetiza excesivamente y a gran velocidad, lo que hace que las fibras colágenas no lleguen a adoptar una disposición arquitectónica laminar, propia del hueso adulto. El resultado de estos fenómenos es la **acumulación de hueso de tipo plexiforme** (v. fig. 39-6) que, además, es blando, frágil y está muy vascularizado.

Manifestaciones

La acumulación de tejido óseo de tipo plexiforme determina las manifestaciones siguientes:

- **Aumento de tamaño del hueso afectado:** el exceso de tejido óseo provoca un mayor resalte de las pro-

minencias frontal y occipital, un incremento de la circunferencia del cráneo y la compresión de estructuras nerviosas adyacentes, produciendo, por ejemplo, sordera por lesión del VIII par craneal. El crecimiento localizado en la plataforma ósea de una articulación (con frecuencia la cadera) crea una incongruencia articular que facilita el desarrollo de artrosis.

- **Deformidades esqueléticas:** el ablandamiento óseo da lugar a deformidades por incurvación del hueso, cuyo ejemplo más característico es lo que se conoce como tibia «en sable».
- **Fracturas patológicas:** denotan la fragilidad ósea.

- **Soplos vasculares:** expresan el hiperaflujo de sangre al hueso por incremento de su vascularización; se asocian con un aumento de la temperatura cutánea en las regiones corporales correspondientes.

Las **pruebas de laboratorio** reflejan la mayor actividad osteoblástica, siendo la *elevación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina* el dato más característico de la enfermedad. Entre los **estudios morfológicos**, la radiología muestra un mayor grosor de la cortical y de las trabéculas, como expresión de la hiperdensidad del hueso afectado; y la gammagrafía ósea evidencia la captación del isótopo en zonas óseas con aumento de actividad osteoblástica.

PUNTOS CLAVE

- **Remodelación ósea:** proceso de renovación que experimenta el hueso del adulto, por el cual se sustituye continuamente tejido óseo viejo por hueso nuevo.
- **Balance óseo de una unidad de remodelación ósea:** diferencia entre el volumen o masa de hueso viejo destruido y el de hueso nuevo formado en una determinada unidad. A partir de los 30-40 años de edad, la cantidad de hueso nuevo formado en cada unidad es ligeramente inferior a la que se destruye, lo que da lugar a un balance óseo negativo y a una pérdida fisiológica de masa ósea.
- **Recambio o turnover óseo:** volumen de hueso que se renueva por unidad de tiempo; depende del número de unidades de remodelación ósea presentes, lo cual, a su vez, está relacionado con el grado de activación osteoclástica.
- **Un marcador bioquímico de formación ósea** es la fosfatasa alcalina, que se determina en el suero; son marcadores de resorción ósea la hidroxiprolina, los puentes pirimídicos del colágeno (p. ej., de piridinolina) y los telopéptidos de colágeno, que se determinan en la orina.
- **Al ser más intensa la remodelación en las trabéculas** que en la cortical del hueso, las osteopatías metabólicas tienen su mayor expresión en el hueso trabecular, localizado especialmente en las regiones epifisarias y metafisarias de los huesos largos y en las vértebras.
- **La osteoporosis** es la enfermedad ósea metabólica más frecuente y se caracteriza por una pérdida generalizada de masa ósea. El mecanismo de la osteoporosis senil y de la asociada a los glucocorticoides es una mayor negatividad del balance óseo en cada unidad de remodelación, siendo normal el número de ellas. En la osteoporosis posmenopáusica y la que acompaña al hiperparatiroidismo la pérdida de masa ósea es el resultado de un balance negativo fisiológico en un mayor número de unidades de remodelación ósea.
- **La consecuencia inmediata de la pérdida ósea** es la fragilidad del hueso, y la consiguiente susceptibilidad para el desarrollo de fracturas espontáneas o con mínimos traumatismos (fracturas patológicas), localizadas en las epífisis de los huesos largos y en las vértebras.
- **Osteomalacia:** defecto de mineralización de la matriz osteoide, lo que condiciona que el hueso sea blando, produciéndose deformidades. La causa más frecuente de osteomalacia es el déficit de vitamina D.
- **En la enfermedad ósea de Paget** existe una actividad osteoclástica y osteoblástica excesivas, pero esta última además es desordenada, acumulándose hueso plexiforme, que es blando, frágil y está muy vascularizado.

PATOLOGÍA ARTICULAR

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS

Sinovitis pura
Espondiloartritis

ARTROPATÍA DEGENERATIVA

Manifestaciones

Se incluyen, fundamentalmente, las *articulaciones de las extremidades*. Algunas articulaciones del esqueleto axial, como la sacroilíaca, poseen un revestimiento sinovial parcial.

- **Articulaciones fibrocartilagosas:** disponen de fibrocartílago y carecen de sinovial; el paradigma son las *articulaciones intersomáticas vertebrales*, cuyo fibrocartílago forma parte constituyente del disco intervertebral.

Y por otro lado, desde el punto de vista funcional, es útil agrupar las estructuras articulares en dos unidades (fig. 40-1):

Para comprender los mecanismos y manifestaciones generales de la patología articular, conviene, por un lado, diferenciar dos tipos de articulaciones (fig. 40-1):

- **Articulaciones sinoviales:** se denominan de esta forma por estar revestidas de una membrana sinovial.

- **Unidad mecánica:** la componen las superficies óseas que delimitan la articulación y el cartílago (hialino o fibrocartílago) que las reviste, constituido por condrocitos y matriz intercelular (fibras colágenas ricas en colágeno de tipo II y proteoglicanos, como el agregano); el cartílago se halla en constante proceso

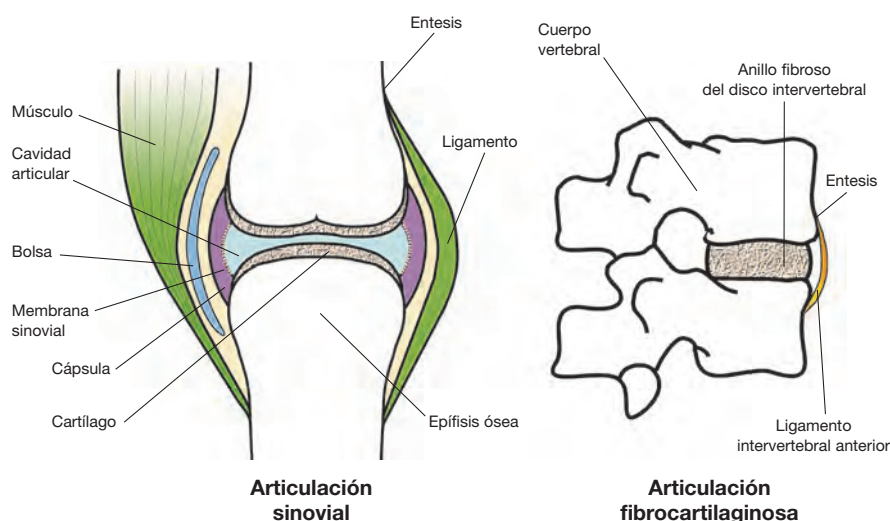


Figura 40-1 Modelos de articulación sinovial y fibrocartilaginosa.

de renovación y reparación (fig. 40-2). Como indica su denominación, la función de esta unidad es amortiguar las cargas mecánicas que actúan sobre la articulación; para este fin, entre el armazón tridimensional formado por fibras de colágeno se disponen grandes agregados macromoleculares de proteoglicanos impregnados de agua, parte de la cual se exprime transitoriamente cuando el cartílago se somete a presión, y se recupera cuando desaparece la carga; además, la lisura de las superficies cartilaginosas opuestas permite un movimiento articular adecuado, con fricciones mínimas.

- **Unidad reactiva:** la forman la cápsula, la membrana sinovial que reviste la cara interna de la cápsula, y los ligamentos. Posee terminaciones nerviosas y vasos; precisamente, es su vascularización lo que otorga a esta unidad la capacidad de desarrollar una reacción inflamatoria, de ahí el calificativo de reactiva. Con el término *entesis* se designa la región del hueso en la que se inserta un ligamento o tendón.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Entre las **pruebas de laboratorio** para estudio de la patología articular, es útil la determinación en la sangre de *factores reumatoides*, que son autoanticuerpos dirigidos contra la regiones Fc de la molécula de IgG (habitual-

mente se determina un autoanticuerpo de tipo IgM); ocasionalmente se realiza el *examen del líquido sinovial* obtenido por punción de la articulación.

Por lo que se refiere a **los estudios morfológicos**, la *radiología convencional* es la técnica de imagen más utilizada para identificar una artropatía, aunque en fases evolutivas iniciales la expresión radiológica de las mismas es muy escasa. Otros métodos, como la ultrasonografía, la tomografía computarizada o la resonancia magnética, están indicados, por ejemplo, para el estudio de las lesiones de las partes blandas periarticulares, del disco intervertebral o de estructuras intraarticulares, como el menisco. En circunstancias concretas está indicada la *artroscopia* o introducción en la cavidad articular de un instrumento óptico que permite examinar directamente las estructuras intraarticulares y obtener biopsias de la membrana sinovial.

ARTROPATÍAS INFLAMATORIAS

Reciben también el nombre de **artritis** y se desglosan en dos grandes grupos (fig. 40-3):

- Sinovitis pura: afecta exclusivamente a las articulaciones sinoviales.
- Espondiloartritis: están implicadas, sobre todo, las articulaciones fibrocartilaginosas intersomáticas vertebrales (*spondylos*: raíz griega que significa vértebra). A veces también se inflama alguna articulación sinovial.

SINOVITIS PURA

Sus mecanismos más habituales son:

- **Infección articular (artritis infecciosa):** generalmente el agente microbiano que infecta la articulación procede de un foco infeccioso distante de la misma, y accede a ella por vía hematógena; es menos habitual el acceso articular directo desde la piel o el hueso. El germen que se aísla con mayor frecuencia en una articulación infectada es *Staphylococcus aureus*.
- **Reacción inmune:** el depósito de *inmunocomplejos circulantes* en los vasos de la membrana sinovial es el determinante de la inflamación articular presente en determinadas enfermedades por hipersensibilidad (p. ej., enfermedad del suero), autoinmunes (p. ej., lupus eritematoso sistémico) o infecciosas (p. ej., virus de la hepatitis B). Otras veces los fenómenos inmunes desencadenantes de la artritis se conocen peor; por ejemplo, en la fiebre reumática es posible que actúen anticuerpos dirigidos contra ciertas cepas de estreptococo (antiestreptolisinas), y en la artritis reu-

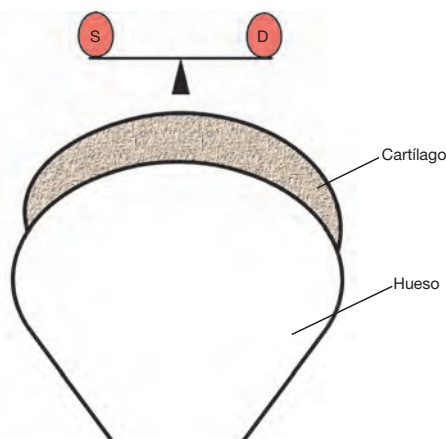


Figura 40-2 Equilibrio entre síntesis y destrucción de la matriz intercelular del cartílago articular. El cartílago se halla en constante proceso de renovación y reparación de los daños producidos por las cargas mecánicas que actúan sobre la articulación, alcanzándose un equilibrio entre los procesos de síntesis (S) y destrucción (D) de la matriz intercelular. Así, el factor de crecimiento similar a la insulina y el factor de crecimiento β -transformante activan en los condrocitos la síntesis de la matriz, mientras que otras citocinas como IL-1 y TNF α favorecen la producción por esas mismas células de metaloproteinasas que degradan la matriz.

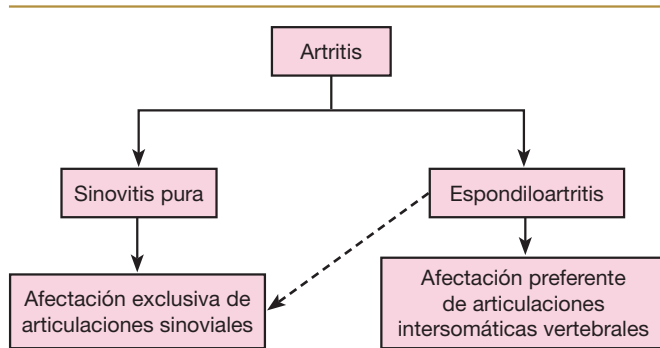


Figura 40-3 Clasificación elemental de las artritis.

matoide intervienen linfocitos T y citocinas proinflamatorias producidas por macrófagos activados.

- **Microcristales en la cavidad articular:** pueden ser de *urato monosódico*, una sustancia que precipita y cristaliza en el líquido sinovial cuando su concentración es excesiva, como ocurre en la hiperuricemia (v. cap. 50); o bien tratarse de microcristales de *pirofosfato cálcico dihidratado*, que normalmente se depositan en el cartílago articular (condrocalcinosis), provocando artritis cuando se vierten a la cavidad articular. Es menos frecuente la artritis provocada por cristales de hidroxipatita o de colesterol. En la cavidad articular los microcristales son fagocitados por polinucleares neutrófilos, y éstos liberan sustancias proinflamatorias, que actúan sobre la membrana sinovial, así como un glucopéptido quimiotáctico para otros neutrófilos, que bajo su acción se incorporan al exudado inflamatorio. La inflamación articular producida por cristales de urato monosódico se denomina *artritis gotosa aguda*, y la que ocasionan los cristales de pirofosfato cálcico dihidratado *seudogota*.

Aunque el hecho fundamental es una inflamación de la membrana sinovial, a medida que transcurre el tiempo la activación continua de los condrocitos y de los osteoclastos por citocinas proinflamatorias (IL-1, TNF α) liberadas en la articulación ocasiona lesiones destructivas cartilaginosas y óseas; concretamente, los condrocitos activados destruyen el cartílago secretando metaloproteinasas genéricamente denominadas ADAMTS, que desintegran las moléculas de agregano de la matriz intercelular.

Manifestaciones

Se afectan fundamentalmente las *articulaciones de las extremidades*, en particular las pequeñas articulaciones de las manos y de los pies, ya sea en forma de *monoartritis* (inflamación de una articulación), *oligoartritis* (≤ 4 articulaciones) o *poliartritis* (>4 articulacio-

nes). En la poliartritis la inflamación articular es bilateral y simétrica, lo que significa que se lesionan las mismas articulaciones periféricas de cada hemicuerpo, y la intensidad de las manifestaciones inflamatorias es similar en ambos lados. En determinadas infecciones se inflama la sinovial que recubre parcialmente la articulación sacroilíaca, dando lugar a una sacroilitis. A nivel de la articulación inflamada las manifestaciones son:

- **Dolor:** es más intenso al movilizar la articulación y al ejercer presión sobre ella.
- **Enrojecimiento, tumefacción y aumento de calor local.**
- **Impotencia funcional:** se limita la movilidad articular.
- **Rigidez matutina o «gelificación»:** es una sensación de entumecimiento articular que el paciente nota al despertarse por la mañana y que cede a medida que moviliza la articulación afectada; se atribuye a la acumulación del exudado inflamatorio en la cavidad articular tras el reposo.

Cuando se inflama una articulación distante de la piel (p. ej., la de la cadera) las manifestaciones suelen reducirse a dolor e impotencia funcional.

A medida que progresa la artritis, la destrucción del cartílago facilita el contacto entre los dos extremos óseos adyacentes, que pueden llegar a unirse por masas de fibrina depositadas en la cavidad articular, dando lugar a una *anquilosis* (pérdida completa del movimiento de la articulación). Asimismo, la destrucción de las epífisis propicia la pérdida de la alineación ósea normal, con la consiguiente *deformidad articular*.

Entre los resultados de las **pruebas de laboratorio**, la presencia en el suero de factores reumatoides se detecta en la artritis reumatoide, el nivel sérico de antiestreptolisinas se eleva en la fiebre reumática, y los autoanticuerpos dirigidos contra estructuras del ADN son habituales en el lupus eritematoso sistémico. El estudio del líquido sinovial aporta información relevante para conocer la causa de la inflamación articular: por ejemplo, en la artritis infecciosa el líquido es purulento, contiene muchos leucocitos polinucleares y en él puede aislarse el germen causante; los microcristales se detectan y se caracterizan utilizando técnicas especiales de microscopía.

Los **signos radiológicos** de la sinovitis son:

- **Abultamiento e hiperdensidad radiológica de las partes blandas periarticulares:** es el reflejo de la tumefacción articular inflamatoria.
- **Hipodensidad radiológica ósea de las epífisis yuxtaarticulares:** se debe a la pérdida de masa ósea local que provocan los osteoclastos al ser activados por citocinas proinflamatorias.

Las lesiones destructivas articulares tienen la siguiente expresión radiológica:

- **Reducción de la amplitud del espacio articular** (región de hipodensidad radiológica normal entre los dos extremos óseos de una articulación): traduce la pérdida de cartílago articular.
- **Erosiones de las superficies óseas:** son la consecuencia de la destrucción de hueso subcondral y se localizan preferentemente en la periferia de la articulación, que es la zona de contacto de la sinovial y el hueso.

ESPONDILOARTRITIS

Aunque se desconoce el origen concreto de las numerosas enfermedades que se incluyen en este grupo de artritis, todas ellas comparten una serie de características: *a)* probable intervención de mecanismos inmunes; *b)* ausencia de factores reumatoides en el suero; *c)* ocasional desarrollo de la artritis tras sufrir una infección, generalmente venérea o intestinal, aunque con los medios de laboratorio habituales no se identifica germen alguno en las articulaciones afectadas, de ahí que en estos casos se hable de artritis «reactiva»; *d)* frecuente agregación familiar, es decir, presencia de espondiloartritis en varios miembros de una misma familia, y *e)* elevada prevalencia del antígeno de histocompatibilidad HLA-B27.

El proceso inflamatorio se inicia en la entesis vertebral (**entesitis**) (fig. 40-4): se inflama la región del cuerpo de la vértebra en la que se inserta el ligamento intervertebral anterior, muy cerca de los ángulos vertebrales anterosuperior y anteroinferior. Posteriormente la inflamación erosiona el hueso (osteítis) y, por contigüidad, también se afecta la región anterior del anillo fibroso del disco intervertebral.

Manifestaciones

La expresión clínica característica de la entesitis vertebral es *dolor de espalda* que, curiosamente, se intensifica durante el reposo. La reparación de las lesiones inflamatorias produce la calcificación de la parte anterior del anillo fibroso del disco intervertebral, lo cual se manifiesta por una limitación de los movimientos de la columna o *anquilosis* (precisamente la enfermedad paradigmática del grupo de las entesitis es la espondilitis anquilosante) y por unas finas neoformaciones verticales, visibles mediante la radiología, que parten de cada uno de los ángulos vertebrales afectados y acaban uniéndose entre sí, denominadas *sindesmófitos* (fig. 40-4).

En las espondiloartritis también puede presentarse una entesitis y osteítis en los márgenes de la articu-

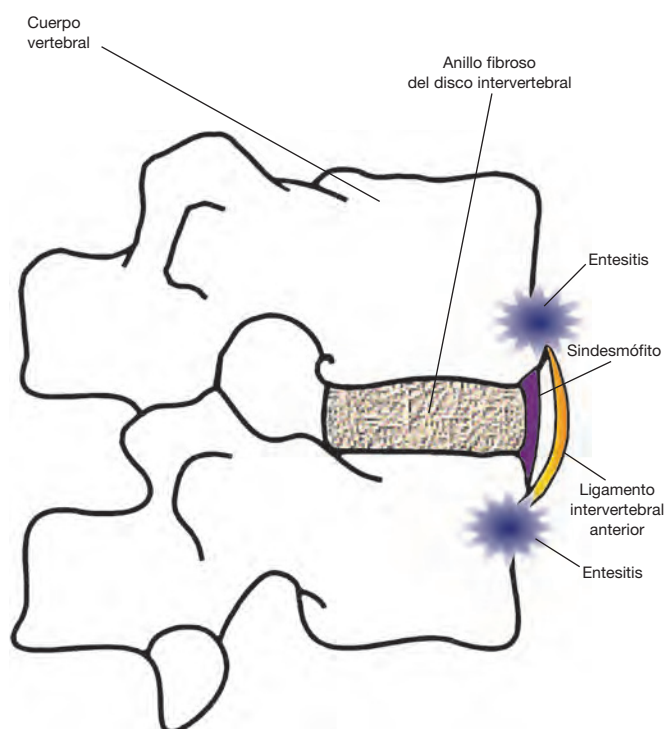


Figura 40-4 Localización de la entesitis y aspecto del sindesmófito en la espondiloartritis.

lación sacroilíaca, que evoluciona hacia la sacroilitis; o bien una inflamación de entesis localizadas en las extremidades, como, por ejemplo, la zona ósea de inserción del tendón de Aquiles, que además se calcifica. Asimismo, a veces se inflaman articulaciones sinoviales del esqueleto periférico, pero en este caso, a diferencia de la sinovitis pura, la artritis es asimétrica y se localiza, sobre todo, en las grandes articulaciones de las extremidades inferiores.

ARTROPATÍA DEGENERATIVA

Se denomina también **artrosis** y es la patología articular más frecuente; la lesión que la caracteriza es una degeneración del cartílago. En la literatura médica anglosajona se usa preferentemente el término osteoartritis, para destacar que en la artrosis puede asociarse una inflamación de la membrana sinovial provocada por pequeños fragmentos de cartílago vertidos a la cavidad articular.

Aunque muchas veces no puede establecerse razonablemente una causa concreta, existen una serie de factores que se asocian con la artrosis:

- **Edad:** el envejecimiento es el factor más estrechamente vinculado con la artropatía degenerativa.

- **Factores genéticos:** intervienen especialmente en el desarrollo de artrosis en las articulaciones interfalángicas distales de las manos, que se hereda de manera autosómica dominante en la mujer y recesiva en el varón y se manifiesta por los denominados nódulos de Heberden.
- **Sobrecarga biomecánica:** justifica la mayor incidencia de artrosis en la rodilla o en la cadera en individuos obesos, y en articulaciones que soportan una sobrecarga por determinadas actividades (p. ej., articulaciones de las extremidades superiores en los individuos que utilizan martillos neumáticos, el tobillo en las bailarinas de ballet, las articulaciones metacarpofalángicas en boxeadores, etc.) o en las que existe una congruencia defectuosa entre sus extremos óseos.
- **Defecto del cartílago:** determina una menor resistencia del mismo a cargas biomecánicas normales; la mayor prevalencia de artrosis en individuos ancianos podría estar relacionada con alteraciones del cartílago vinculadas al envejecimiento (p. ej., menor contenido de agua y disminución de la actividad de los condrocitos y del tamaño de los agregados de proteoglicanos). También hay que considerar ciertos trastornos de origen genético; por ejemplo, en la alcaptonuria se depositan microcristales o polímeros de ácido homogentísico que provocan rigidez del cartílago, y mutaciones del gen que codifica el colágeno de tipo II acarrean un defecto estructural de las fibras colágenas de la matriz intercelular cartilaginosa.

Cualquiera que sea su origen, el mecanismo fundamental de la artrosis es un **desequilibrio entre síntesis y destrucción de la matriz intercelular del cartílago**. La destrucción es debida a la acción de metaloproteinasas degradantes de la matriz intercelular, sintetizadas por los condrocitos activados (las ya citadas ADAMTS). Como contrapartida, se ponen en marcha intentos reparadores de la lesión cartilaginosa: los propios condrocitos proliferan y aumentan la síntesis de los componentes de la matriz; pero el proceso es desordenado y el material que se secreta es cualitativamente defectuoso y, por tanto, menos resistente que el normal a las cargas mecánicas que actúan sobre la articulación. El hueso subcondral también reacciona formando hueso nuevo; es posible que la neoformación ósea sea simplemente el resultado del proceso reparador de microfracturas epifisarias del hueso viejo debidas a la menor resistencia a la carga mecánica de las epífisis óseas. El desequilibrio no es del mismo signo en todo el cartílago (fig. 40-5). Así, en las regiones que soportan una carga mayor, generalmente las centrales, predomina la destrucción, apareciendo erosiones y ulceraciones que dejan al descubierto el hueso subcondral; los productos resultantes de la degradación cartilaginosa (las llamadas partículas de

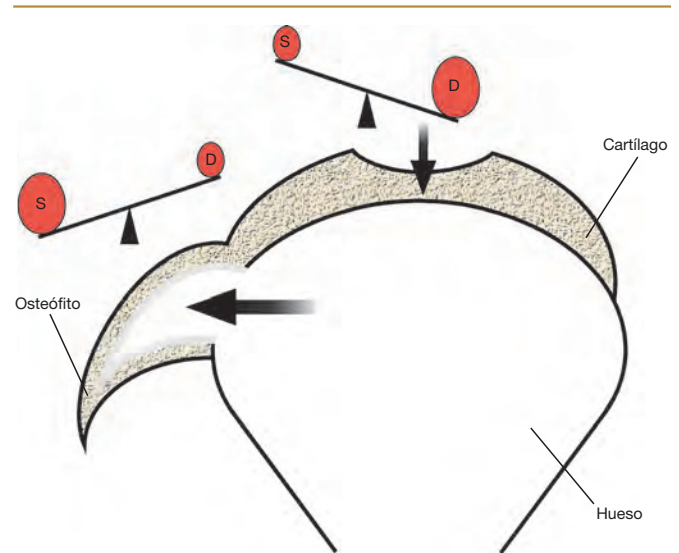


Figura 40-5 Artrosis: desequilibrios entre la síntesis (S) y la destrucción (D) de la matriz intercelular del cartílago.

desgaste) inducen una moderada sinovitis, y las correspondientes citocinas proinflamatorias intensifican la destrucción del cartílago. Por el contrario, en los márgenes articulares se hacen más patentes los fenómenos reparadores: el cartílago neoformado se calcifica y, además, se genera nuevo tejido óseo, que da lugar a la formación de unas prolongaciones óseas triangulares, como un «pico de loro», denominadas *osteófitos*; al ensanchar la superficie de contacto de los bordes óseos, los osteófitos atenúan la carga que soporta la articulación.

MANIFESTACIONES

En las articulaciones afectadas las manifestaciones clínicas características de la artrosis son:

- **Dolor:** es el síntoma cardinal, aunque sólo se presenta cuando el proceso lesivo afecta a estructuras articulares diferentes del cartílago, ya que éste carece de receptores nociceptivos. En su génesis deben intervenir factores tales como la distensión de las terminaciones nerviosas del periostio que cubre los osteófitos, una discreta sinovitis acompañante, microfracturas subcondrales, etc. El dolor disminuye con el reposo; y al mover la articulación, el dolor es inicialmente más intenso (dolor de puesta en marcha), luego se atenúa, pero adquiere cada vez mayor intensidad a medida que se prolonga el tiempo de movilización.
- **Rigidez articular matutina:** es de menor duración que la de la artritis.
- **Deformidad articular:** entre otras causas, la producen los osteófitos.

- *Crujidos* o crepitaciones (sensación de que los huesos rozan entre sí): se constatan al palpar la articulación mientras se la moviliza; los produce el deslizamiento de las dos superficies cartilaginosas opuestas que han perdido su lisura.
- *Limitación de la movilidad articular*: es consecuencia de la destrucción de cartílago y del bloqueo del movimiento que imponen los osteófitos.
- En algunos casos la articulación puede presentar signos inflamatorios, que son la expresión de una sinovitis moderada.

En la artrosis de las articulaciones intersomáticas vertebrales los fenómenos degenerativos del fibrocartílago producen fisuras del anillo fibroso a través de las cuales puede llegar a salir el disco intervertebral (*hernia discal*), con el consiguiente riesgo de compresión de las raíces nerviosas o de la médula espinal; los osteófitos vertebrales también pueden comprimir dichas estructuras nerviosas.

Los **signos radiológicos** fundamentales de la artrosis son:

- *Estrechamiento del espacio articular*: es debido a la pérdida del cartílago; como degeneran preferentemente las regiones cartilaginosas sometidas a mayor presión, la hendidura articular se estrecha más en dichas zonas y no de manera uniforme, como es lo propio de las artritis.
- *Osteófitos*: están localizados en los márgenes de la articulación.
- *Hiperdensidad radiológica ósea subcondral*: traduce la neoformación de hueso a ese nivel.
- *Geodas* o quistes yuxtaarticulares: son pequeñas imágenes subcondrales hipodensas, redondeadas y bien delimitadas; corresponderían a pequeñas cavidades ocupadas por líquido sinovial que accede al hueso a través de soluciones de continuidad del cartílago o a microfracturas de la región ósea epifisaria.

PUNTOS CLAVE

- Las articulaciones sinoviales son las que están dotadas de membrana sinovial y se localizan fundamentalmente en las extremidades. La articulación intersomática vertebral es el paradigma de articulación fibrocartilaginosa.
- La unidad mecánica de la articulación está compuesta por las superficies óseas que la delimitan y el cartílago que las reviste. La unidad reactiva la integran la membrana sinovial, la cápsula y los ligamentos; posee terminaciones nerviosas y vasos sanguíneos, y capacidad de reacción inflamatoria.
- La entesis es la región ósea en la que se inserta un tendón o ligamento.
- En la sinovitis pura se afectan exclusivamente las articulaciones sinoviales, y en la espondiloartritis se lesionan las articulaciones intersomáticas vertebrales, previa inflamación de la entesis yuxtaarticular (entesitis).
- La sinovitis pura se manifiesta por dolor que aumenta con la movilización, y otros datos inflamatorios más o menos intensos localizados en la articulación afectada; en la sinovitis poliarticular se afectan más de 4 articulaciones, de forma bilateral y simétrica.
- En los pacientes con espondiloartritis hay una elevada prevalencia del antígeno HLA-B27.
- Los dos síntomas fundamentales de las espondiloartritis son dolor de espalda, que empeora en reposo, y limitación de los movimientos de la columna vertebral (anquilosis). Un hallazgo radiológico característico son los sindesmófitos.
- Lo que caracteriza la artrosis es la degeneración del cartílago debida a un desequilibrio entre la síntesis y la degradación de su matriz intercelular. En las regiones articulares que soportan más carga mecánica predomina la destrucción, mientras que en los márgenes de la articulación son más evidentes los fenómenos reparadores, formándose osteófitos, unas prolongaciones óseas triangulares.
- El síntoma cardinal de la artrosis es el dolor, que cede con el reposo y mejora temporalmente con el ejercicio. También son evidentes las deformidades y los crujidos (crepitaciones) articulares.
- La radiología muestra en la artrosis un estrechamiento del espacio articular, osteófitos, hiperdensidad subcondral y geodas yuxtaarticulares.

INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA DEL SISTEMA ENDOCRINO

DEFECTO DE FUNCIÓN HORMONAL

EXCESO DE FUNCIÓN HORMONAL

DISFUNCIÓN ENDOCRINA MÚLTIPLE

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Los elementos fundamentales del sistema endocrino son las glándulas endocrinas (glándulas tiroides, suprarrenales y paratiroides, gónadas y eje hipotálamo-hipófisis) y las hormonas que secretan. Éstas actúan como mensajeros químicos inductores de efectos específicos en sus correspondientes células diana, y así regulan la reproducción, el crecimiento y el desarrollo, la homeostasis (presión arterial, volemia, osmolalidad del plasma, etc.) y el metabolismo. De acuerdo con su configuración, se distinguen dos grupos de hormonas: *a)* de *estructura peptídica*, ya sean polipéptidos (p. ej., ACTH, paratohormona [PTH], gonadotropinas y hormona del crecimiento [GH]), dipéptidos (hormonas tiroideas) o simplemente aminoácidos únicos (catecolaminas), y *b)* de *estructura esteroidea*, como las hormonas gonadales y las que secreta la corteza suprarrenal, además de la vitamina D.

Aunque todas las células están teóricamente expuestas a las hormonas circulantes, sus efectos sólo se producen en células diana provistas de receptores específicos para una determinada hormona; los receptores pueden estar localizados en la membrana celular, a los que se unen hormonas polipeptídicas y las catecolaminas, o bien en el interior de la célula, con los que interactúan las hormonas tiroideas y las de estructura esteroidea. La interacción hormona-receptor activa sistemas en casca-

da de transducción de señales, lo que promueve la ejecución del efecto hormonal.

Las respuestas endocrinas están autorreguladas a través de mecanismos de retroalimentación negativa o, con menor frecuencia, positiva que mantienen en límites bastante estrechos los niveles sanguíneos de las hormonas. En esta organización funcional destaca el **eje hipotálamo-hipófisis-glándula hipofisodependiente** (glándula tiroides, corteza suprarrenal y gónadas) (fig. 41-1), en el cual la propia hormona circulante regula su secreción. En algunos casos la secreción hormonal tiene otros condicionantes; por ejemplo, la secreción de PTH por las glándulas paratiroides depende de la concentración de calcio iónico en el plasma; la secreción suprarrenal de mineralocorticoides está vinculada a la actividad del sistema renina-angiotensina; y la producción hipotalámica de hormona antidiurética se relaciona con variaciones de la osmolalidad plasmática y de la repleción arterial.

DEFECTO DE FUNCIÓN HORMONAL (fig. 41-2)

Bajo este epígrafe se incluyen las situaciones clínicas determinadas por un defecto de la función normal que ejercen las hormonas en sus células diana. Sus posibles mecanismos son:

- **Descenso de la secreción hormonal:** es lo más habitual, principalmente como consecuencia de una destrucción de la glándula endocrina (p. ej., por autoanticuerpos, cirugía, infección o trastorno vascular) o de un bloqueo de la biosíntesis hormonal. Si se afecta una glándula hipofisodependiente, la disminución de los niveles circulantes de la hormona activa condicionará, a través del mecanismo de retroalimentación negativa ya citado, la hipersecreción de la correspondiente hormona trófica hipofisaria. Por el contrario, cuando el trastorno se locali-

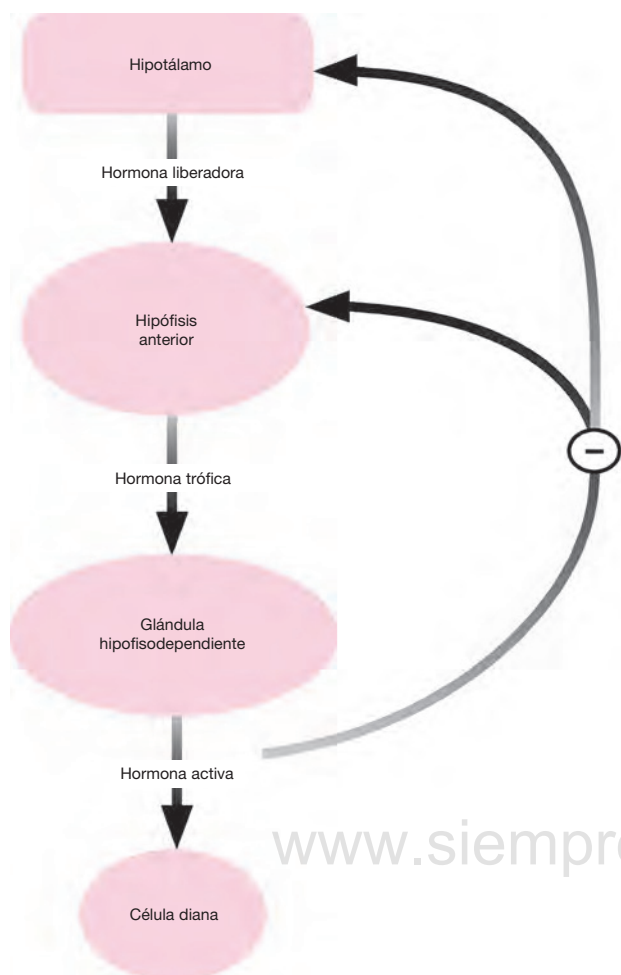


Figura 41-1 Eje hipotálamo-hipófisis-glándula hipofisodependiente. Una hormona hipotalámica liberadora propicia la secreción en la hipófisis anterior de otra hormona, denominada trófica, que activa específicamente en la glándula hipofisodependiente (glándula tiroides, corteza suprarrenal o gónadas) la síntesis de la correspondiente hormona u hormonas activas capaces de ejercer su acción en células diana específicas. En virtud de un mecanismo de retroalimentación negativa, el aumento de hormona activa circulante inhibe la secreción hipofisaria de la correspondiente hormona trófica, y en ocasiones también se frena la secreción hipotalámica de la hormona liberadora; a la inversa, un descenso de los niveles sanguíneos de hormona activa provoca un aumento de la secreción hormonal en la hipófisis y, a veces, en el hipotálamo.

za en la hipófisis o en el hipotálamo se reducirá tanto la secreción de la hormona trófica como la de la hormona producida por la glándula hipofisodependiente.

- **Resistencia a la acción hormonal en las células diana:** tiene su origen, por ejemplo, en un trastorno cuantitativo o cualitativo de sus receptores específicos, o en un defecto del sistema de transducción de señales intracelulares que interviene tras la interac-

ción de la hormona con su receptor celular correspondiente.

EXCESO DE FUNCIÓN HORMONAL (fig. 41-2)

Comprende las situaciones clínicas derivadas de un exceso de la función que ejercen las hormonas en sus células diana. Sus mecanismos son:

- **Aumento de la secreción hormonal:** es lo más relevante. La hipersecreción puede estar causada por: *a)* neoplasia benigna (adenoma) o maligna de las células endocrinas; *b)* autoanticuerpos estimulantes de la secreción glandular (p. ej., inmunoglobulinas estimulantes del tiroides), y *c)* variaciones persistentes del sustrato que regula la secreción de una hormona (p. ej., hipocalcemia, que actúa como estímulo secretor de PTH). Si la glándula hipersecretora es hipofisodependiente, el aumento de los niveles circulantes de la hormona activa condicionará, en virtud del mecanismo de retroalimentación negativa, un bloqueo de la secreción de la correspondiente hormona trófica hipofisaria, aunque no por ello se reducirá la secreción hormonal en la glándula periférica, ya que ésta tiene un carácter autónomo y, por tanto, está fuera del control hipofisario. Si el trastorno se localiza en la hipófisis anterior o en el hipotálamo, aumentará la secreción de la hormona trófica, lo cual provoca hiperplasia de la glándula hipofisodependiente y la consiguiente hipersecreción de hormona activa.
- **Secreción hormonal ectópica:** la produce un tumor no endocrino (p. ej., neoplasia pulmonar secretora de ACTH).
- **Administración de hormona sintética** (p. ej., glucocorticoides administrados con fines terapéuticos).

DISFUNCIÓN ENDOCRINA MÚLTIPLE

Cabe la posibilidad de que se afecte una glándula endocrina que sintetiza varias hormonas, como es el caso de la hipófisis anterior, cuya destrucción total determina un defecto secretor de todas y cada una de las glándulas hipofisodependientes. Otras veces coexisten trastornos secretores de varias glándulas que no están integradas en un mismo eje endocrino. En este caso puede tratarse de un defecto de secreción, como ocurre en el denominado **síndrome pluriglandular de naturaleza autoinmune** (p. ej., asociación de un déficit secretor de hormonas de la corteza suprarrenal y de las glándulas paratiroides), o bien de una hipersecreción de origen tumoral, que es lo propio del **síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN)**.

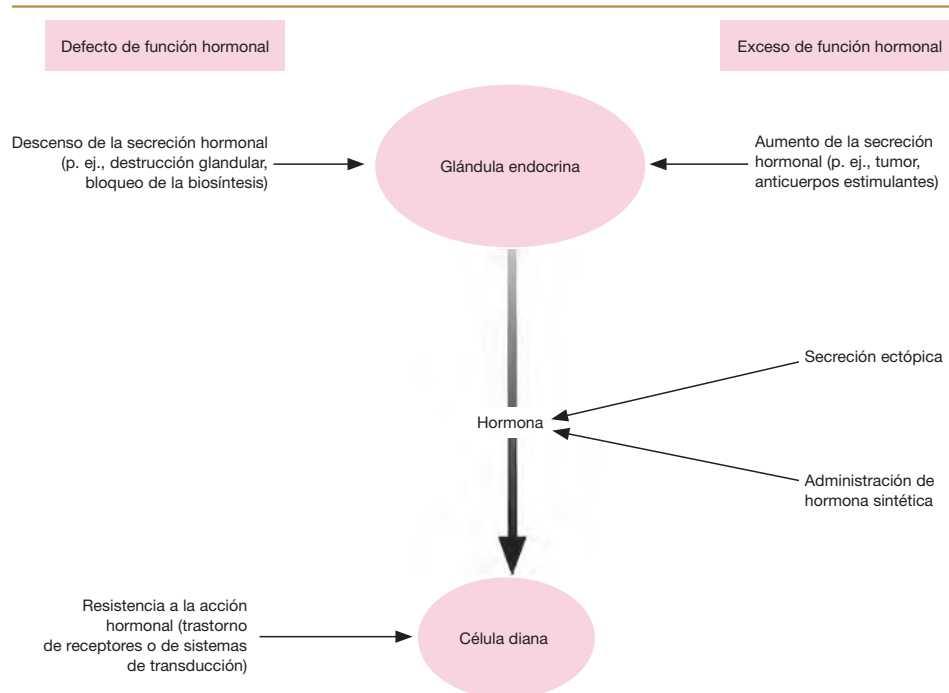


Figura 41-2 Mecanismos generales de disfunción hormonal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Las pruebas complementarias que exploran la función hormonal se resumen así:

- **Concentración de hormonas en la sangre:** las hormonas se encuentran en el plasma en concentraciones muy bajas, pero los métodos actuales de análisis son muy sensibles y por eso permiten su valoración. Al interpretar los resultados hay que tener en cuenta sus posibles variaciones en relación con el patrón secretor de determinadas hormonas, lo que obliga a analizar muestras de sangre extraídas en diferentes momentos. Por ejemplo, la secreción de gonadotropinas no es continua sino pulsátil; y asimismo existen ritmos biológicos, como el circadiano, que rige la secreción de ACTH, glucocorticoides, catecolaminas, GH y prolactina, de forma que es máxima por la mañana y mínima a medianoche. Por último, se aconseja medir de forma simultánea la hormona activa y su hormona trófica correspondiente.
- **Pruebas hormonales dinámicas:** consisten en estimular o inhibir la producción de una hormona determinada, con objeto de valorar sus sistemas de regulación y determinar el origen de una disfunción hormonal. En general, las pruebas de estimulación se emplean en presencia de un posible déficit de función hormonal, y las de supresión cuando se sospecha un exceso de función.

PUNTOS CLAVE

- La acción de una determinada hormona sólo se ejerce en las células diana, que son las que disponen de receptores específicos para aquella.
- Las hormonas polipeptídicas y las catecolaminas actúan a través de receptores de membrana, mientras que las hormonas tiroideas y las de estructura esteroidea lo hacen interactuando con receptores intracelulares.
- Las respuestas endocrinas están autorreguladas a través de mecanismos de retroalimentación negativa o positiva; en esta organización funcional destaca el eje hipotálamo-hipófisis-glándula hipofisoddependiente, regulado por una retroalimentación negativa.
- El defecto de la función que ejercen las hormonas sobre sus células diana puede ser debido a un descenso de la secreción hormonal o, menos habitualmente, a una resistencia de la célula diana a la acción hormonal.
- El exceso de la función que ejercen las hormonas sobre sus células diana puede ser debido a un aumento de la secreción hormonal, a la administración de hormona sintética o a la secreción ectópica de una determinada hormona.

www.siempre-medicina.com

PATOLOGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

BOCIO

Bocio mediado por TSH
Bocio mediado por sustancias de acción similar a la de la TSH

DEFECTO DE FUNCIÓN HORMONAL: HIPOTIROIDISMO

Manifestaciones

EXCESO DE FUNCIÓN HORMONAL: HIPERTIROIDISMO

Manifestaciones

tamaño y morfología de la glándula. Usando como isótopo el yodo radiactivo, la gammagrafía también sirve para conocer su captación tiroidea, un índice del estado funcional de la glándula, y para valorar la posible presencia de tejido tiroideo residual ectópico, generalmente en la base de la lengua (tiroides lingual) o en restos del conducto tirogloso embrionario. Otros métodos de diagnóstico morfológico son la *ecografía tiroidea* y la citología tras punción-aspiración del tiroides con aguja fina.

BOCIO

Se denomina bocio al aumento de tamaño de la glándula tiroides. Dependiendo de la dimensión que alcance la glándula, el bocio podrá detectarse sólo realizando una cuidadosa palpación de la región anterior del cuello, acompañada con los movimientos de deglución del paciente, o bien será ya aparente con la inspección visual, incluso a distancia. A veces el bocio se prolonga hacia el espacio retroesternal (**bocio intratorácico**), introduciéndose en el mediastino, donde puede comprimir y desplazar órganos adyacentes (p. ej., tráquea y esófago), e incluso ocasionar un *síndrome mediastínico* completo (v. cap. 22).

Con la excepción de algunas causas evidentes de crecimiento tiroideo, como los tumores y la inflamación (tiroiditis), el bocio es la expresión de una hipertrofia y la hiperplasia de las células de los folículos derivada de la estimulación excesiva de los mismos, que puede estar mediada por la TSH o por sustancias dotadas de una acción similar a la de dicha hormona hipofisaria.

BOCIO MEDIADO POR TSH

Su origen más habitual es una **deficiente biosíntesis de hormonas tiroideas**, lo cual, en virtud del mecanismo de retroalimentación negativa que regula el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, promueve una mayor secreción de

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Una serie de **pruebas funcionales** evalúan la biosíntesis de las hormonas tiroideas (fig. 42-1) y el comportamiento del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (fig. 42-2):

- *Concentración sérica de tetrayodotironina (T_4 o tiroxina) y de triyodotironina (T_3):* puede valorarse tanto la concentración total de la hormona como la de su forma libre en la circulación, aunque es preferible determinar esta última por ser la funcionalmente activa y cuya concentración es independiente de la cuantía de proteínas fijadoras de hormonas tiroideas presentes en la sangre.
- *Concentración en sangre de tirotropina u hormona estimulante del tiroides (TSH).*

Entre los **estudios morfológicos** se incluye la *gammagrafía tiroidea*, que proporciona información sobre el

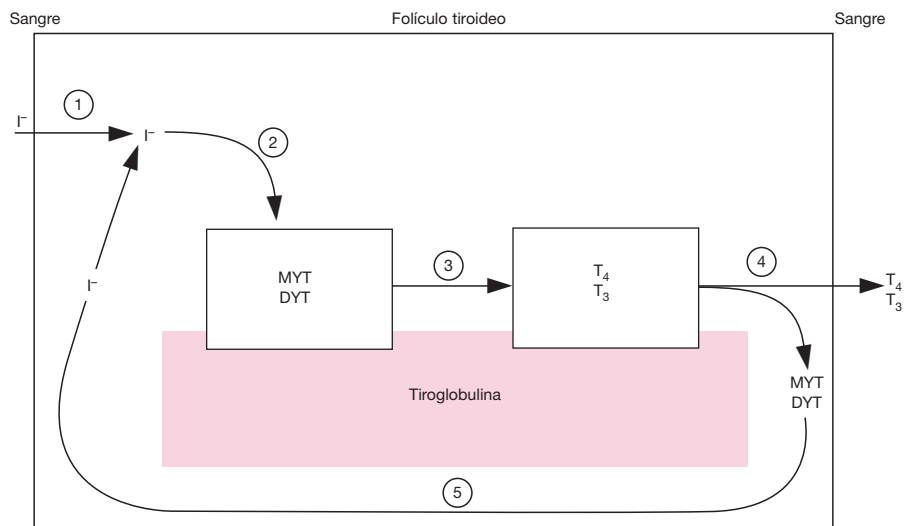


Figura 42-1

Biosíntesis de las hormonas tiroideas. Tiene lugar en los folículos tiroideos, siguiendo varias etapas consecutivas. **1. Captación del yoduro (I^-)**: la célula folicular capta de la sangre, mediante un mecanismo de transporte activo en el que interviene un transportador Na^+/I^- , el yoduro contenido en el agua y los alimentos o el procedente de la degradación de las hormonas tiroideas. **2. Organificación**: el yoduro captado se oxida mediante una reacción de organificación en la que participan una peroxidasa y peróxido de hidrógeno, y posteriormente se unen uno o dos átomos de yodo a determinados residuos tirosilo de la tiroglobulina, sintetizándose monoyodotirosina (MYT) y diyodotirosina (DYT), precursores de las hormonas tiroideas. **3. Acoplamiento de yodotirosinas**: con la intervención en el proceso de una peroxidasa, la unión de dos moléculas de DYT da lugar a tetrayodotironina (T_4 o tiroxina), y el acoplamiento de una molécula de DYT con otra de MYT origina triyodotironina (T_3), uniéndose posteriormente ambas hormonas a la tiroglobulina contenida en el coloide folicular. **4. Hidrólisis de la tiroglobulina**: la tirotropina, u hormona estimulante del tiroides (TSH), promueve el paso de gotas de coloide al interior de la célula folicular, donde la tiroglobulina es hidrolizada por proteasas, liberándose T_3 y T_4 , que pasan a la sangre, MYT y DYT. **5. Desyodinación de MYT y DYT**: actúan deshalogenasas (desyodinasas), y el yoduro liberado se reutiliza para la síntesis hormonal. También se vuelve a utilizar el yodo liberado en los tejidos en el catabolismo de las hormonas tiroideas.

TSH que tiende a compensar la insuficiencia funcional tiroidea. La defectuosa biosíntesis es debida a:

- *Menor aporte de yodo con la dieta*, al ser deficitarios del mismo los alimentos o el agua: actualmente se trata de un problema relevante sólo en países subdesarrollados (*bocio endémico*).
- *Bloqueo de la biosíntesis de hormonas tiroideas*: puede tratarse de un trastorno congénito de alguno de los pasos reflejados en la figura 42-1; por ejemplo, una menor captación tiroidea de yodo por defecto de actividad del transportador Na^+/I^- , un trastorno de organificación o de acoplamiento por defecto de peroxidasas, o bien una reutilización insuficiente de yodo por déficit de deshalogenasas que intervienen en la desyodinación de los precursores de las hormonas tiroideas. Otras veces el bloqueo de la biosíntesis es consecuencia de la administración de ciertos medicamentos (p. ej., antitiroideos, litio) o de determinados productos contenidos en algunos vegetales (p. ej., goitrina presente en los nabos y tioglucósidos aislados de las berzas).

Interesa conocer los aspectos referentes al **comportamiento anatomofuncional** del bocio mediado por TSH (fig. 42-3). Por lo que se refiere a los cambios anatóni-

cos, el exceso de TSH, junto con otros factores de crecimiento (p. ej., factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento similar a la insulina, citocinas), determina inicialmente una hipertrofia e hiperplasia tiroidea homogénea, es decir, de todos los folículos, y el resultado es un *bocio difuso*, de superficie uniforme a la palpación. En fases más avanzadas los folículos tiroideos se comportan de forma heterogénea en cuanto a su actividad proliferativa en respuesta a los estímulos que reciben, y los que más proliferan se manifiestan como uno o más nódulos tiroideos perceptibles al explorar el tiroides; este crecimiento tiroideo heterogéneo se denomina *bocio uni o multinodular*.

El comportamiento funcional del bocio también es variable. Por una parte, depende del grado de compensación del déficit secretor de hormonas tiroideas que se consigue a través del estímulo ejercido por la TSH sobre la glándula tiroidea: en el *bocio eutiroideo* o *bocio simple*, la secreción de hormonas tiroideas llega a ser normal a costa de aumentar el tamaño de la glándula, mientras que el *bocio hipotiroideo* cursa con manifestaciones propias de hipofunción tiroidea, que se describen más adelante.

Por otra parte, los folículos constituyentes de algunos nódulos tiroideos a veces se vuelven funcionalmente hiperactivos y autónomos, es decir, sin respuesta al control de la TSH, constituyéndose así un *bocio nodular*

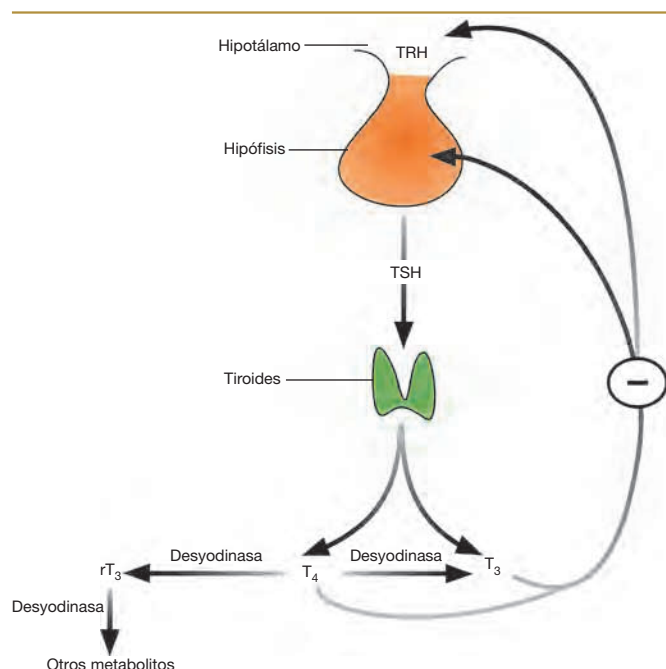


Figura 42-2 Eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. La TSH secretada en la hipófisis anterior estimula receptores específicos de la membrana de las células foliculares del tiroides, con los efectos siguientes: hipertrofia e hiperplasia de dichas células, paso de yoduro al interior de las mismas y consiguiente síntesis y liberación de T_3 y T_4 . Mientras que la producción de T_4 es exclusivamente tiroidea, el 80% de la T_3 circulante se sintetiza en otros tejidos (hígado, riñón, músculo) por desyodinación de T_4 ; la TSH favorece dicha conversión. Asimismo, mediante la acción de una desyodinasa, la T_4 secretada puede convertirse en T_3 inversa (reverse T_3 : rT_3), que carece de actividad hormonal, y la rT_3 se cataboliza con la intervención de otra desyodinasa. La secreción de TSH está sometida a influencias de signo contrario: la hormona liberadora de tirotropina (TRH), de procedencia hipotalámica, estimula la producción de TSH, mientras que las hormonas tiroideas inhiben la secreción de TSH, y probablemente también la de TRH a través de un sistema de retroalimentación negativa.

hipertiroides; puede tratarse de un único nódulo hiperfuncionante, lo que también se conoce como *adenoma tiroideo tóxico*, o bien de varios nódulos hiperactivos, en cuyo caso se denomina *bocio multinodular tóxico*; en cualquiera de estas circunstancias, y como consecuencia de la mayor producción de hormonas tiroideas, se frena la secreción hipofisaria de TSH, por lo que el resto del tiroides, carente de nódulos hiperactivos, tiende a disminuir su tamaño.

BOCIO MEDIADO POR SUSTANCIAS DE ACCIÓN SIMILAR A LA DE LA TSH

El bocio siempre es difuso y se desarrolla como consecuencia de la acción de autoanticuerpos de tipo IgG dirigidos contra el receptor tiroideo de la TSH; estos autoanticuerpos, conocidos como inmunoglobulinas

estimulantes del tiroides (TSI), se unen al receptor de la TSH de la membrana de las células foliculares y lo estimulan, al igual que lo hace la TSH; su consecuencia puede ser una proliferación de los folículos asociada con un aumento de la síntesis de hormonas tiroideas (*bocio hipertiroides*), como es lo característico de la *enfermedad de Graves-Basedow* (v. más adelante).

DEFECTO DE FUNCIÓN HORMONAL: HIPOTIROIDISMO

En última instancia, el hipotiroidismo es la situación clínica condicionada por un defecto de la función que ejercen las hormonas tiroideas en los tejidos. Obedece a una insuficiente secreción hormonal o, excepcionalmente, a una resistencia a la acción tisular de las hormonas tiroideas. Limitándose a la primera posibilidad, se desglosan tres formas de hipotiroidismo (fig. 42-4):

- **Hipotiroidismo primario:** fracasa el propio tiroides, ya sea por: a) *pérdida de estructura glandular* por tiroidectomía, tratamiento con yodo radiactivo y, sobre todo, en el estadio final de una tiroiditis de origen autoinmune, con intervención de autoanticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa (*hipotiroidismo idiopático*), que es la causa más frecuente de hipotiroidismo del adulto; b) *defecto congénito del desarrollo de la glándula* (aplasia de tiroides, presencia sólo de tejido tiroideo primitivo en la base de la lengua), y c) *defecto de aporte de yodo o de la biosíntesis de hormonas tiroideas* por cualquiera de las causas referidas al estudiar el bocio mediado por TSH.
- **Hipotiroidismo secundario:** la hipofunción tiroidea es la consecuencia de un fallo hipofisario para secretar TSH (p. ej., necrosis isquémica de la glándula, tumores de la misma); generalmente se presenta en el contexto de un fracaso global de la secreción de las hormonas de la hipófisis anterior (v. cap. 45).
- **Hipotiroidismo terciario:** la hipofunción tiroidea tiene su origen en un defecto secretor hipotalámico de TRH, factor necesario para que la hipófisis secrete TSH.

MANIFESTACIONES

Se distinguen una serie de manifestaciones clínicas dependientes de la propia **deficiencia de hormonas tiroideas**, la mayoría de las cuales traduce la reducción de los procesos metabólicos y los consiguientes descensos del consumo de oxígeno y de la producción de calor (termogénesis) que condiciona el déficit hormonal:

- *Intolerancia al frío* (el paciente tiene sensación de frío, independientemente de la temperatura ambien-

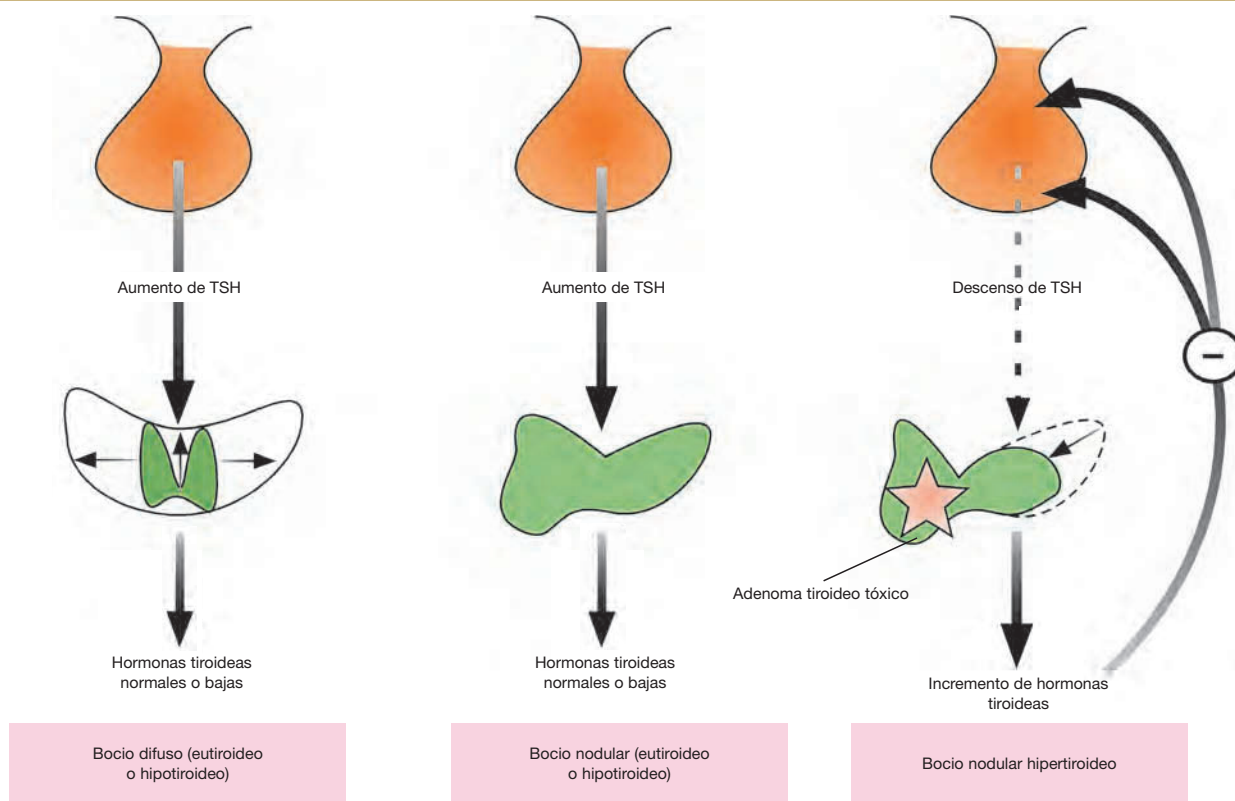


Figura 42-3 Comportamiento anatomofuncional del bocio mediado por TSH. Inicialmente el exceso de TSH sintetizada en respuesta a la defectuosa biosíntesis de hormonas tiroideas produce una hipertrofia e hiperplasia de todos los folículos tiroideos, resultando un bocio difuso; con el tiempo, la proliferación de los folículos se torna heterogénea, originando un bocio nodular; en ambos casos el bocio podrá ser funcionalmente eutiroides o hipotiroides, dependiendo de que se consiga compensar o no el déficit hormonal. Ocasionalmente uno o varios nódulos se vuelven hiperactivos y autónomos (cuando es único, como el representado en la figura, se denomina adenoma tóxico), y secretan un exceso de hormonas tiroideas (bocio nodular hipertiroides) que frena la secreción de TSH, con lo que se reduce el tamaño del resto de la glándula.

tal), *piel fría*, además de *seca y áspera* por disminución de la sudación. A menudo la piel también es pálida a causa de una vasoconstricción arterial (al disminuir la generación de calor, el flujo sanguíneo se redistribuye para mantener la temperatura de los órganos vitales) y amarillenta (acumulación cutánea de carotenos de la dieta al ser defectuoso su catabolismo). El cabello, las cejas, las pestañas y el pelo corporal se vuelven secos y frágiles y tienden a caer.

- **Manifestaciones cardiovasculares:** consisten en *bradicardia* por disminución del automatismo cardíaco; latido de la punta cardíaca poco perceptible a la palpación debido a la reducción de la contractilidad miocárdica; e *hipertensión arterial* a causa del aumento de la resistencia periférica total por vasoconstricción arterial.
- **Estreñimiento:** es expresión de la hipomotilidad intestinal, quizá por una dificultad para generar ondas lentas en el músculo liso del tubo digestivo.
- **Trastorno de las funciones cognitivas:** se altera la concentración, la atención, la memoria, el lenguaje (el

paciente se vuelve «lento» e indiferente) y el nivel de la conciencia, con somnolencia o incluso un estado de coma (*coma mixedematoso*).

- **Bocio:** es posible observarlo cuando la causa del hipotiroidismo es un trastorno del aporte de yodo o un defecto de la biosíntesis de hormonas tiroideas (*bocio mediado por TSH*).
- **Alteraciones hematológicas y metabólicas:** destacan una anemia generalmente normocítica y normocrómica (defecto proliferativo de los precursores de los eritrocitos) e hipercolesterolemia (defecto del catabolismo de las lipoproteínas de densidad baja).
- **Retraso del crecimiento:** se observa cuando el hipotiroidismo se establece en la infancia, ya que las hormonas tiroideas estimulan la síntesis de enzimas relacionadas con la mineralización del cartílago de crecimiento y, además, son necesarias para que actúen las somatomedinas (v. cap. 45); el hipotiroidismo infantil también puede cursar con retraso mental, porque las hormonas tiroideas intervienen en el desarrollo del sistema nervioso. Se conoce como *cretinismo* el cuadro clínico caracterizado por

talla baja, retraso mental y el resto de síntomas y signos de hipotiroidismo.

Otras manifestaciones clínicas del hipotiroidismo están vinculadas al **depósito tisular de una sustancia mucoide** constituida por agua y ácido hialurónico acumulado como consecuencia del menor catabolismo de los mucopolisacáridos:

- **Edema facial:** es preferentemente periorbitario y, a diferencia del edema genuino, no deja fóvea con la presión digital; condiciona un típico aspecto abotargado de la cara del enfermo hipotiroideo. El edema también puede extenderse a las extremidades, con el consiguiente aumento de peso. Precisamente, estos signos justifican el uso del término *mixedema* para designar al hipotiroidismo del adulto.
- **Macroglosia y voz ronca:** son debidas a la infiltración mucoide de la lengua y de las cuerdas vocales, respectivamente.
- Posible cúmulo mucoide en las serosas: propicia el desarrollo de derrame pericárdico y pleural o de ascitis.
- Síndrome del túnel del carpo: es consecuencia de la compresión del nervio mediano por depósito de sustancia mucoide en ese nivel.

El **comportamiento funcional del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides** en las diversas formas de hipotiroidismo se representa en la figura 42-4:

- En todas ellas disminuyen los niveles de T_3 y T_4 en la sangre.
- En la hipofunción tiroidea primaria el descenso de las hormonas tiroideas desinhibe la hipófisis, en virtud del mecanismo de retroalimentación negativa y, por ello, aumenta la producción y los niveles circulantes de TSH. El incremento de la concentración sérica de TSH es el dato complementario más sensible de hipofunción tiroidea primaria.
- En el hipotiroidismo secundario disminuye la TSH. En el terciario también desciende la TSH pero, a diferencia del hipotiroidismo secundario, sus niveles circulantes tenderán a elevarse si se estimula su producción hipofisaria mediante la administración exógena de TRH.

En enfermedades extratiroides graves puede constatar un descenso de la T_3 sérica asociado con una elevación de rT_3 , que no debe interpretarse como reflejo de un estado hipotiroideo (**síndrome del enfermo eutiroides**). Esta alteración hormonal se explica por una inhibición de la desyodinasa que interviene en la conversión

www.siempre-medicina.com

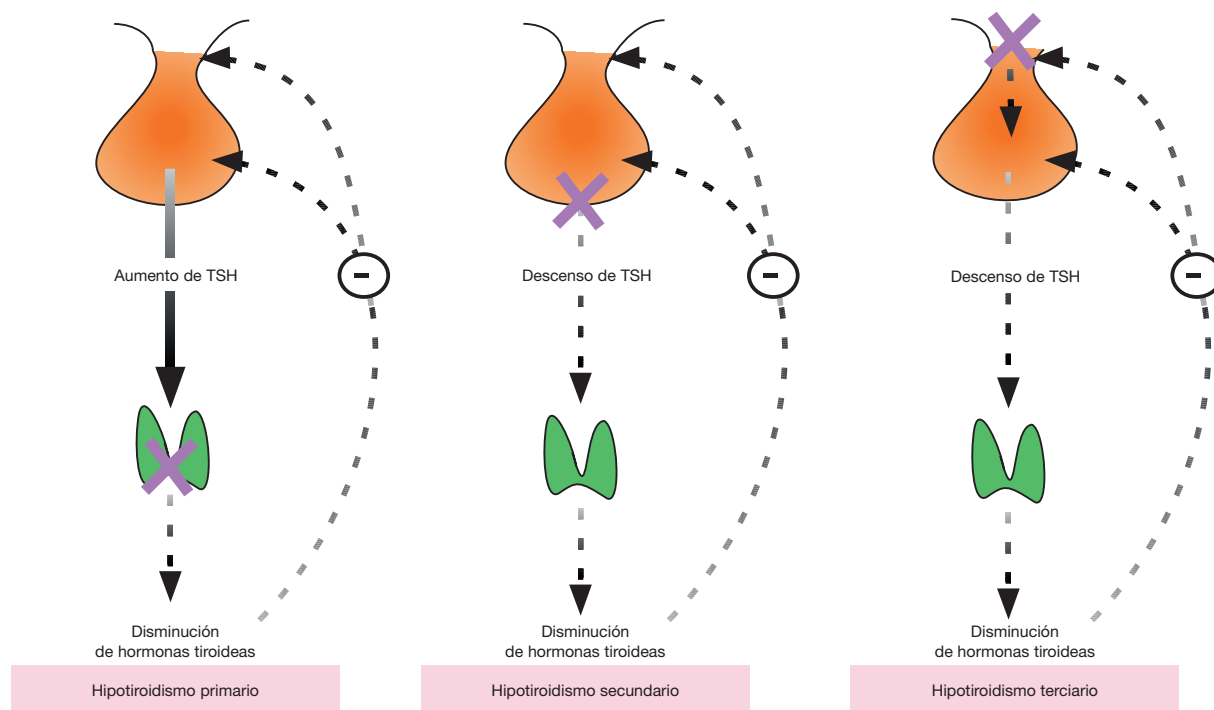


Figura 42-4

Comportamiento funcional del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides en el hipotiroidismo. En el hipotiroidismo primario el descenso de las hormonas tiroideas circulantes desinhibe la secreción hipofisaria de TSH, en virtud del mecanismo de retroalimentación negativa, y por ello aumenta su producción y sus niveles séricos. Tanto en el hipotiroidismo secundario (patología hipofisaria) como en el terciario (trastorno hipotalámico) desciende la síntesis hipofisaria de TSH y sus correspondientes niveles circulantes.

de T_4 a T_3 y en la desyodinación de la rT_3 (fig. 42-2). Es probable que ciertas sustancias producidas en los tejidos extratiroideos (p. ej., citocinas) inhiban dicha enzima, y que tanto el descenso de la hormona tiroidea funcionalmente más activa, la T_3 , como el aumento de la forma inactiva, la rT_3 , tengan un significado beneficioso al reducir el gasto energético.

EXCESO DE FUNCIÓN HORMONAL: HIPERTIROIDISMO

El hipertiroidismo es una situación clínica determinada por el exceso de función de las hormonas tiroideas en los tejidos, habitualmente vinculado a una mayor síntesis de las mismas. De acuerdo con el origen del trastorno, se diferencian dos formas de hipertiroidismo (fig. 42-5):

- **Hipertiroidismo primario:** la causa asienta en el tiroides, generalmente un *adenoma tiroideo tóxico* o un *bocio multinodular tóxico*; asimismo, en ciertas tiroiditis la destrucción de los folículos tiroideos condiciona de forma temporal la liberación a la sangre de las hormonas almacenadas en su interior.

- **Hipertiroidismo secundario:** lo más común es que la hiperfunción tiroidea sea secundaria a la acción de autoanticuerpos TSI, cuyo efecto estimulante sobre los receptores de la TSH ya ha sido comentado previamente; este tipo de hipertiroidismo se denomina *enfermedad de Graves-Basedow* y constituye la modalidad de hipertiroidismo más frecuente en la práctica clínica. Mucho menos habitual es la hiperfunción tiroidea secundaria a un exceso de TSH secretado por un tumor hipofisario (adenoma) o por una hipófisis sana pero resistente a la inhibición de las hormonas tiroideas.

MANIFESTACIONES

Por una parte, hay que considerar las manifestaciones clínicas del propio **exceso de hormonas tiroideas**. La mayoría de ellas traduce un aumento del metabolismo energético y los consiguientes incrementos del consumo de oxígeno y de la termogénesis:

- *Intolerancia al calor, piel caliente* por acción de metabolitos vasodilatadores, y *húmeda* por aumento de la sudación; es el reflejo de una termólisis exaltada en respuesta al exceso de termogénesis.

www.siempre-medicina.com

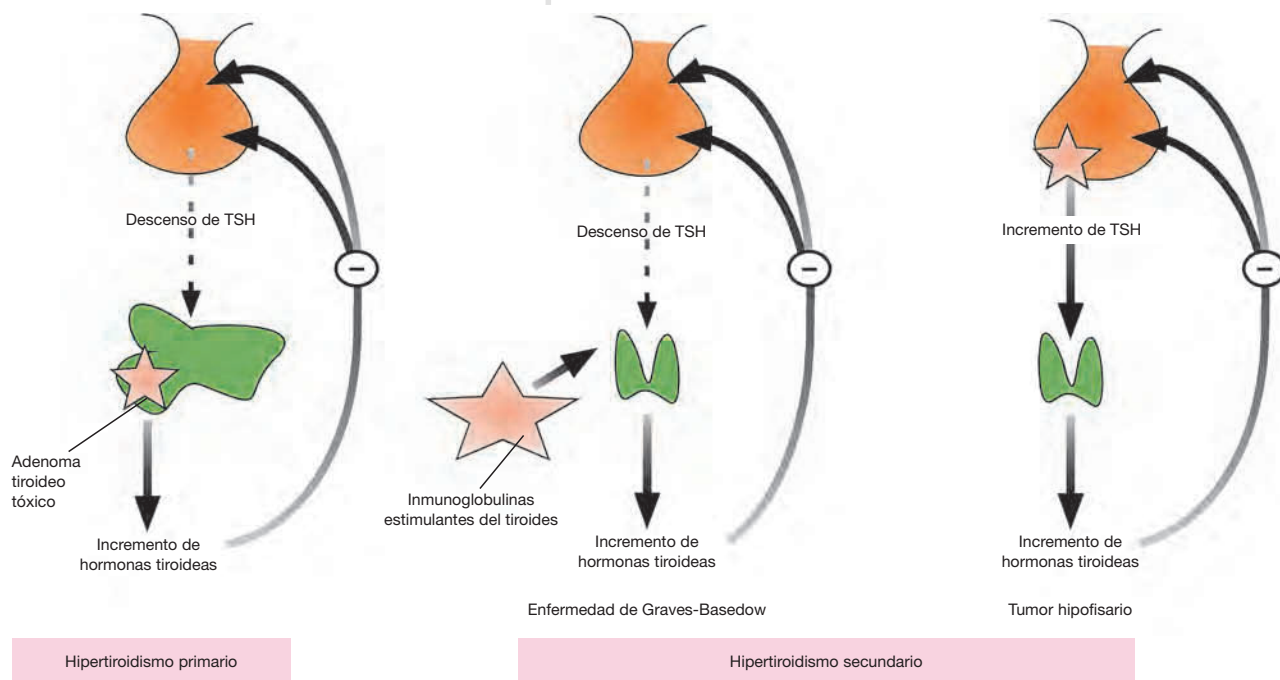


Figura 42-5 Comportamiento funcional del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides en el hipertiroidismo. En el hipertiroidismo primario (en la figura se representa un adenoma tóxico) el exceso de hormonas tiroideas circulantes inhibe la secreción hipofisaria de TSH, en virtud del mecanismo de retroalimentación negativa, y por ello disminuye su producción y sus niveles séricos, aunque persiste la hipersecreción de hormonas tiroideas, por ser autónoma. En el hipertiroidismo secundario debido a enfermedad de Graves-Basedow son las inmunoglobulinas estimulantes del tiroides las que activan la secreción de hormonas tiroideas, y éstas, a su vez, frenan la producción de TSH, mientras que cuando la causa es un tumor hipofisario aumenta la secreción y los niveles circulantes de TSH.

- **Adelgazamiento:** se acompaña de apetito normal o incrementado (hiperorexia).
- **Debilidad muscular proximal** de las extremidades: es la manifestación de una miopatía secundaria al hipercatabolismo de las proteínas contráctiles del músculo estriado.
- **Aumento del número de deposiciones:** es consecuencia del incremento de la actividad peristáltica del intestino.
- **Osteoporosis:** refleja un incremento del número de unidades de remodelación ósea y el consiguiente aumento del recambio del hueso, lo cual, a su vez, también puede originar hipercalcemia.

Por otro lado, debemos referirnos a las manifestaciones clínicas asociadas a una **hiperrespuesta a las catecolaminas** y, por tanto, a una hiperactividad del sistema nervioso simpático, ya que el exceso de hormonas tiroideas incrementa el número de receptores adrenérgicos y la sensibilidad de los mismos:

- **Mirada «brillante» y fija:** ocasiona una típica facies «de asombro» o «pánico»; se explica porque la hendidura palpebral es mayor de lo normal como consecuencia de la retracción que sufre el párpado superior al contraerse el músculo de Müller por efecto del sistema nervioso simpático. No hay que confundirla con el exoftalmos, que consiste en la protrusión de los globos oculares; es un dato propio de la enfermedad de Graves-Basedow; es la consecuencia de una inflamación del tejido conectivo retroorbitario y de la musculatura extrínseca del ojo de posible origen autoinmune (en el tejido retroorbitario se han detectado autoantígenos con características inmunorreactivas similares a las de los receptores de la TSH). El exoftalmos puede asociarse con una limitación de los movimientos del ojo.
- **Manifestaciones cardiovasculares:** la hiperactividad simpática origina *taquicardia* y trastornos del ritmo cardíaco, especialmente *fibrilación auricular*. El aumento de la frecuencia cardíaca y del volumen sistólico por incremento de la contractilidad del miocardio eleva el gasto cardíaco, lo cual, junto con el descenso de la resistencia periférica total (acción vasodilatadora de determinados metabolitos), supone el establecimiento del régimen circulatorio hiperdinámico adecuado para satisfacer las elevadas necesidades tisulares de oxígeno y eliminar el exceso de calor endógeno. Estos cambios también tienen su traducción clínica por un latido potente de la punta cardíaca, un pulso saltón y un *aumento de la presión arterial diferencial*; la sobrecarga circulatoria puede provocar una insuficiencia cardíaca con gasto alto cuando al hipertiroidismo se le asocia una cardiopatía previa.

- **Tremor postural, nerviosismo, labilidad emocional, hiperreflexia muscular.**

Finalmente, es posible la presencia de *bocio* cuando la causa del hipertiroidismo son uno o varios nódulos tiroideos hiperfuncionantes o una enfermedad de Graves-Basedow; en ésta puede auscultarse un soplo en el propio bocio, al estar aumentada la vascularización del tejido tiroideo.

El **comportamiento funcional del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides** en las diversas formas de hipertiroidismo se expresa en la figura 42-5:

- En todas ellas aumentan los niveles de T_3 y T_4 en la sangre.
- La hiperfunción primaria se caracteriza por un descenso de la secreción y de los niveles séricos de TSH

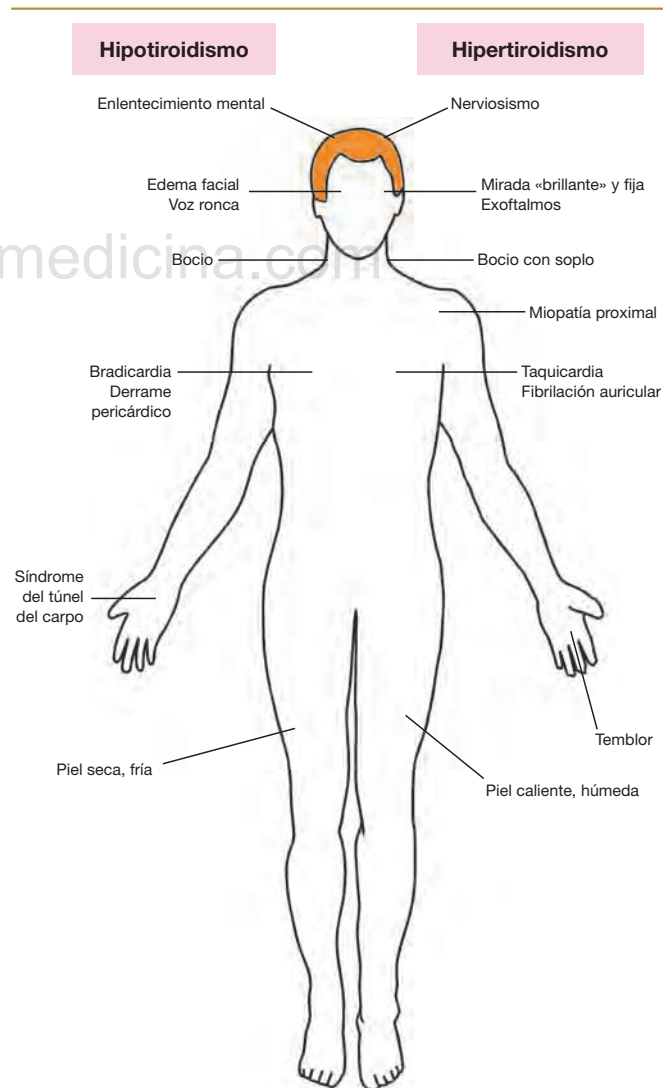


Figura 42-6 Manifestaciones del hipotiroidismo y del hipertiroidismo.

ya que, en virtud del mecanismo de retroalimentación negativa, el exceso de hormonas tiroideas inhibe la hipófisis; sin embargo, aunque descienda la TSH, se siguen sintetizando excesivamente hormonas tiroideas porque su producción es autónoma.

- En el hipertiroidismo secundario la producción de TSH es variable: la enfermedad de Graves-Basedow se comporta funcionalmente como el hipertiroidismo primario y, por tanto, desciende la síntesis de

TSH. Cuando la causa del hipertiroidismo es hipofisaria, aumenta la producción de TSH así como sus niveles séricos, ya que, por tratarse de una secreción tumoral (autónoma), las hormonas tiroideas no inhiben la hipófisis.

Como colofón, y a modo de síntesis, en la figura 42-6 se contrastan los signos clínicos del hipotiroidismo y el hipertiroidismo.

PUNTOS CLAVE

- Hipotiroidismo: situación clínica derivada de un defecto de la función que ejercen las hormonas tiroideas sobre los tejidos. En el hipotiroidismo primario la causa de la hipofunción se halla en el propio tiroides; en el secundario la hipofunción tiroidea se debe a un fallo hipofisario para secretar TSH; y el terciario tiene su origen en un fallo hipotalámico de la secrección de TRH.
- Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo traducen, por un lado, una reducción de los procesos metabólicos, con el consiguiente descenso de la producción de calor; y, por otro lado, el depósito tisular de sustancia mucoide, constituida por agua y ácido hialurónico (mixedema). El hipotiroidismo que se establece ya en la infancia cursa con un retraso del crecimiento y del desarrollo mental (cretinismo).
- Los niveles circulantes de hormonas tiroideas disminuyen en todas las formas de hipotiroidismo. En el hipotiroidismo primario la TSH está aumentada, mientras que disminuye en el secundario y el terciario.
- Hipertiroidismo: situación clínica determinada por un exceso de la función que ejercen las hormonas tiroideas sobre los tejidos. En el hipertiroidismo primario la causa está en el propio tiroides; el hipertiroidismo secundario se debe, sobre todo, a la acción de inmunoglobulinas estimulantes del tiroides (anticuerpos TSI), lo que se conoce como enfermedad de Graves-Basedow.
- Las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo expresan, por una parte, la activación del metabolismo energético, con el consiguiente incremento de la producción de calor; y, por otra parte, una mayor respuesta de los tejidos a las catecolaminas.
- Los niveles circulantes de hormonas tiroideas aumentan en todas las formas de hipertiroidismo. En el hipertiroidismo primario disminuye la TSH, al igual que en el hipertiroidismo secundario a anticuerpos TSI.

PATOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES

CAPÍTULO

43

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

DEFECTO DE FUNCIÓN DE LAS HORMONAS DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

Hipofunción corticosuprarrenal primaria:
enfermedad de Addison
Hipofunción corticosuprarrenal secundaria
Hipofunción mineralocorticoidea selectiva:
hipoaldosteronismo aislado

EXCESO DE FUNCIÓN DE LAS HORMONAS DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

Hiperfunción glucocorticoidea: síndrome
de Cushing
Hiperfunción mineralocorticoidea
Hiperfunción androgénica: síndrome
adrenogenital

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DE LA MÉDULA SUPRARRENAL

EXCESO DE FUNCIÓN HORMONAL DE LA MÉDULA SUPRARRENAL

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

Se dispone de pruebas que exploran aspectos funcionales o morfológicos de la corteza suprarrenal. Dado que su función es segregar tres tipos de hormonas esteroideas (glucocorticoides, cuyo representante principal es

el cortisol; mineralocorticoides, entre los cuales la aldosterona predomina en el ser humano; y andrógenos), hay que valorar por separado cada una de ellas.

Las pruebas que permiten conocer el estado de la **función glucocorticoidea** y su regulación a través del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (fig. 43-1) son:

- **Concentración plasmática de cortisol:** se mide en muestras de sangre obtenidas por la mañana (8 h) y por la tarde (19 h), lo que permite establecer el ritmo circadiano de la secreción de cortisol.
- **Concentración plasmática de hormona adenocorticotropa (ACTH)** en una muestra de sangre obtenida a las 8 h.
- **Estimulación con ACTH:** tras administrar un análogo sintético de la ACTH, se determina la concentración plasmática de cortisol.
- **Estimulación con hormona liberadora de corticotropina (CRH):** se administra CRH y a continuación se miden los niveles plasmáticos de ACTH y cortisol.
- **Supresión con dexametasona,** un potente glucocorticoide sintético: en virtud del mecanismo de retroalimentación negativa, la dexametasona suprime la secreción de CRH y ACTH y, por tanto, disminuyen la producción endógena de cortisol y los niveles plasmáticos de esta hormona.

Las pruebas que exploran la **función mineralocorticoidea** y la regulación de la secreción de aldosterona (fig. 43-2) son las siguientes:

- **Concentración de aldosterona en el plasma,** manteniendo una ingesta normal de sodio en los días previos a la determinación.
- **Actividad plasmática de renina:** consiste en cuantificar en una muestra de plasma incubada en condiciones estándar la angiotensina I generada al actuar la renina sobre el angiotensinógeno.
- **Estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:** para ello se provoca una disminución del lle-

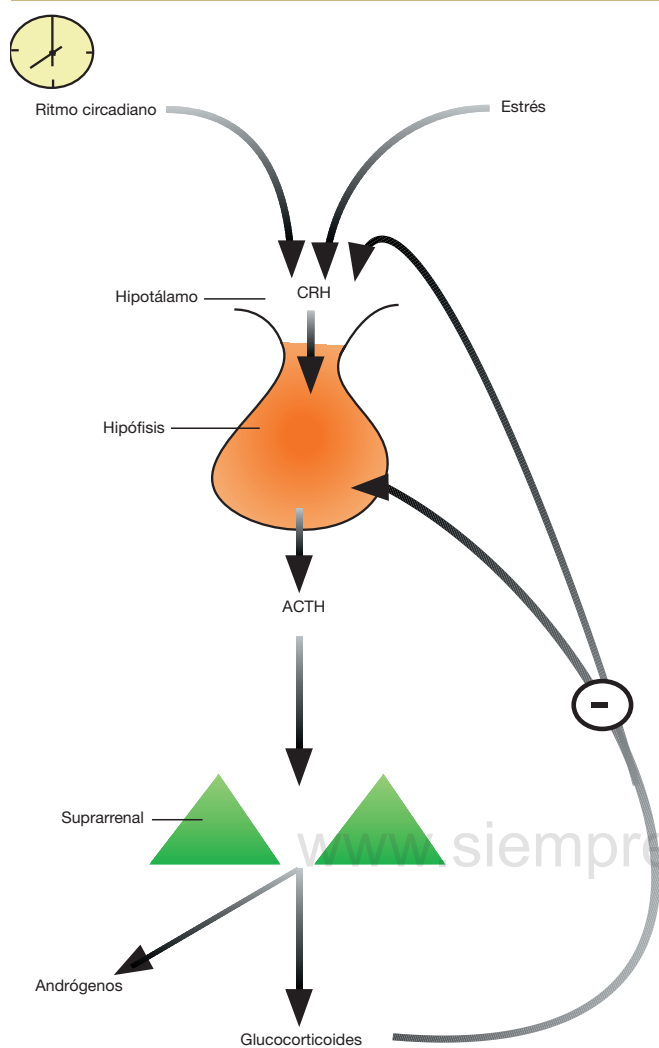


Figura 43-1 Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. La secreción de glucocorticoides es estimulada por la hormona adrenocorticotropa (ACTH) hipofisaria. También se halla bajo la influencia de la ACTH la secreción de andrógenos; aunque la ACTH estimula la secreción de mineralocorticoides (aldosterona), esta acción es poco relevante. La secreción de ACTH, a su vez, se halla sometida a un doble control: la hormona liberadora de corticotropina (CRH), producida en el hipotálamo, estimula la síntesis de ACTH, mientras que los glucocorticoides, a través de un mecanismo de retroalimentación negativa, frenan la secreción de ACTH, tanto directa como indirectamente, al inhibir también la secreción de CRH. La actividad del citado eje tiene un ritmo circadiano, de tal forma que la secreción de glucocorticoides es máxima por la mañana y mínima a medianoche; también se estimula el eje en situaciones de estrés. Los andrógenos no ejercen control de la secreción de ACTH.

nado arterial mediante depleción hidrosalina (administración de un diurético) y deambulación (el ortostatismo disminuye la repleción arterial porque la sangre se acumula en las extremidades inferiores); en estas condiciones, la respuesta normal es un incre-

mento de la actividad plasmática de renina y de la concentración de aldosterona en el plasma.

- **Inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona:** se lleva a cabo mediante una sobrecarga de sodio, que induce un descenso de la actividad plasmática de renina y del nivel de aldosterona en el plasma.

Para evaluar la **función androgénica** se determina la concentración plasmática de sulfato de dehidroepiandrosterona, ya que su secreción es prácticamente exclusiva de las glándulas suprarrenales.

Los **estudios morfológicos** de la corteza suprarrenal son fundamentalmente la tomografía computarizada y la resonancia magnética; dado que las hormonas corticoadrenales proceden del colesterol, la gammagrafía suprarrenal con colesterol marcado con yodo radiactivo es una técnica indicada para detectar posibles lesiones glandulares.

DEFECTO DE FUNCIÓN DE LAS HORMONAS DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

HIPOFUNCIÓN CORTICOSUPRARRENAL PRIMARIA: ENFERMEDAD DE ADDISON

Se caracteriza por un déficit secretor de todas las hormonas de la corteza suprarrenal (**insuficiencia corticoadrenal global**) como consecuencia de la destrucción de la propia glándula por una agresión de naturaleza autoinmune, una infección (p. ej., tuberculosis) o una hemorragia. Es posible que la enfermedad de Addison se asocie con otros trastornos endocrinos autoinmunes, configurando el denominado *síndrome pluriglandular autoinmune*, del cual se distinguen dos modalidades: a) tipo 1, en el cual la enfermedad de Addison se acompaña de hipoparatiroidismo, y ambos trastornos están precedidos de una infección mucocutánea crónica por *Candida spp.*, y b) tipo 2, más frecuente que el anterior, definido por la asociación de enfermedad de Addison, patología tiroidea autoinmune (p. ej., hipotiroidismo o enfermedad de Graves-Baseow) y diabetes mellitus de tipo 1.

Manifestaciones

Están vinculadas al déficit de función glucocorticoides, mineralocorticoides y androgénica, así como al incremento de los niveles circulantes de ACTH, ya que el descenso de la síntesis de glucocorticoides desinhibe la hipófisis y, por tanto, aumenta su producción (fig. 43-3):

- Manifestaciones generales inespecíficas: entre ellas, destacan *astenia*, pérdida de peso y molestias digestivas (vómitos, diarrea, dolor abdominal); en su géne-

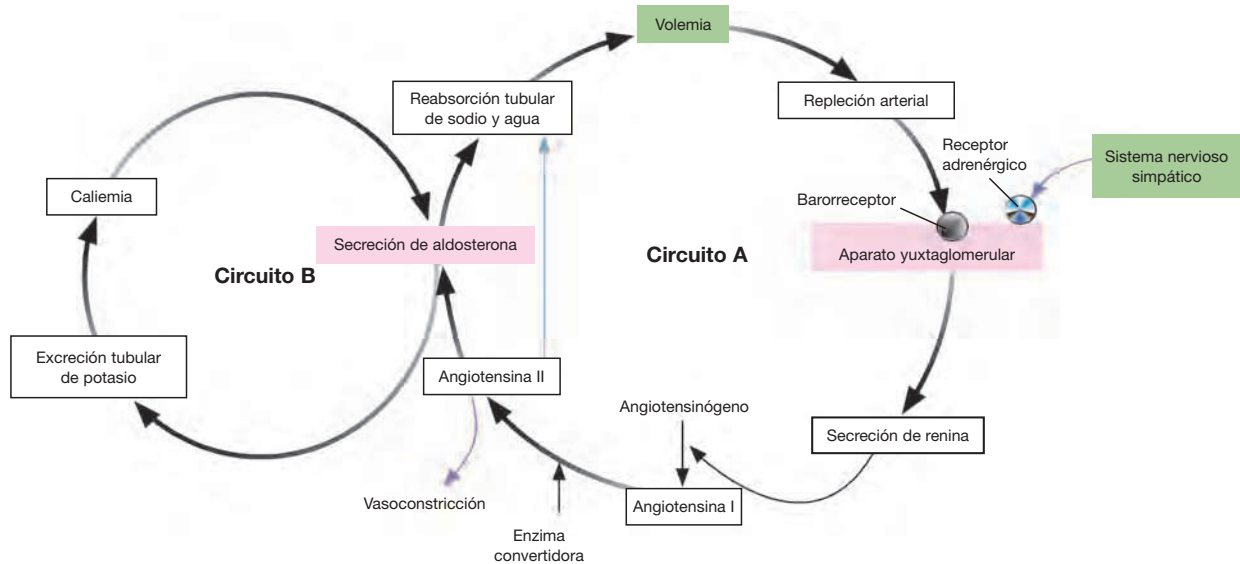


Figura 43-2 Regulación de la secreción de aldosterona. **Regulación a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona (circuito A).** El descenso de la volemia disminuye la repleción arterial, lo cual induce, entre otros efectos, la estimulación de barorreceptores ubicados en la arteriola aferente del glomérulo, secretándose renina por las células del aparato yuxtaglomerular. También estimulan la secreción de renina tanto el sistema nervioso simpático y las catecolaminas, activando receptores β -adrenérgicos del aparato yuxtaglomerular. La renina transforma el angiotensinógeno en angiotensina I, y ésta, por acción de la enzima convertidora de la angiotensina, pasa a angiotensina II que estimula la secreción de aldosterona, además de ejercer una acción vasoconstrictora. Tanto la aldosterona como la angiotensina II promueven la reabsorción tubular hidrosalina, normalizando la volemia y cesando la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. **Regulación a través de cambios de la caliemia (circuito B).** Por ejemplo, el incremento de la caliemia induce la secreción de aldosterona, que promueve la excreción tubular de potasio e hidrogeniones, normalizándose la caliemia y cesando la secreción de aldosterona.

www.siempre-medicina.com

sis es posible que intervengan tanto el déficit de glucocorticoides como el de aldosterona.

- **Hiperpigmentación cutaneomucosa:** es uno de los signos más característicos de la enfermedad de Addison; es consecuencia del estímulo de los melanocitos por la ACTH secretada en exceso y por otros péptidos afines derivados también de la proopiomelanocortina, que es la sustancia precursora de la ACTH; predomina en áreas expuestas a la luz, zonas de fricción (nudillos de las manos, codos, rodillas), cicatrices recientes y mucosa bucal.
- **Hipotensión arterial:** se debe a la depleción hidrosalina y consiguiente disminución del volumen intravascular que induce el déficit de mineralocorticoides; en el desarrollo de la hipotensión arterial también interviene un descenso de las influencias vasoconstrictoras simpáticas y, por tanto, de la resistencia periférica total, ya que los glucocorticoides potencian normalmente la expresión de receptores adrenérgicos y la respuesta vascular a las catecolaminas. Inicialmente la hipotensión arterial sólo es ortostática.
- **Pérdida del vello axilar y púbico:** refleja la secreción disminuida de andrógenos; se observa en la mujer, ya que en el varón persiste la secreción testicular de testosterona.

En la sangre se constata *hiponatremia* e *hiperpotasemia* y tendencia a la *acidosis metabólica*, por disminución de la secreción tubular de hidrogeniones; todo ello deriva del déficit de mineralocorticoides. El fallo de la acción hiperglucemiante de los glucocorticoides (exaltación de la gluconeogénesis) puede dar lugar a *hipoglucemia*.

El **comportamiento funcional del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal** en la hipofunción corticosuprarrenal primaria se representa en la figura 43-3:

- Disminuye la concentración basal de cortisol en el plasma.
- El descenso de glucocorticoides circulantes desinhibe la hipófisis y el hipotálamo, en virtud del mecanismo de retroalimentación negativa, y por ello aumenta la síntesis y los niveles plasmáticos de ACTH.
- Los niveles de cortisol plasmático no se modifican aunque se estimule la glándula con ACTH exógena, por tratarse de un problema primariamente suprarrenal.

A pesar de hallarse afectadas, habitualmente no es necesario valorar la función mineralocorticoidea ni la androgénica.

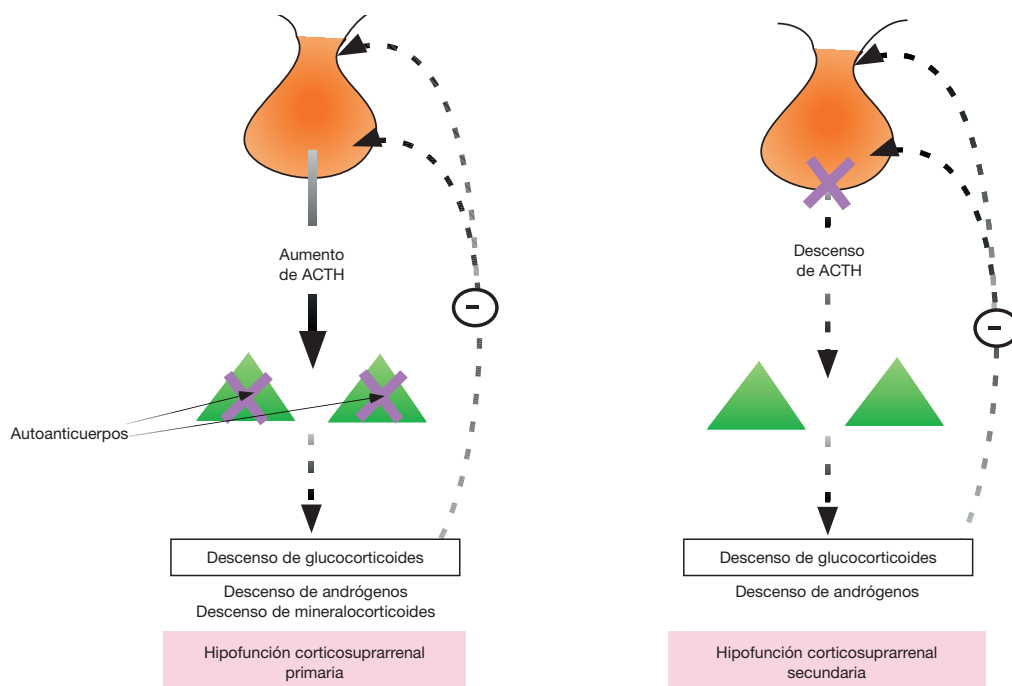


Figura 43-3 Comportamiento funcional del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en la hipofunción corticosuprarrenal. En la hipofunción corticosuprarrenal primaria se produce un descenso de la secreción de todas las hormonas de la corteza suprarrenal. El descenso de glucocorticoides circulantes desinhibe la hipófisis y el hipotálamo, en virtud de un mecanismo de retroalimentación negativa, aumentando así la síntesis y los niveles plasmáticos de ACTH. En la hipofunción corticosuprarrenal secundaria disminuye la síntesis hipofisaria de ACTH, y por consiguiente también lo hace la secreción de glucocorticoides y de andrógenos.

HIPOFUNCIÓN CORTICOSUPRARRENAL SECUNDARIA

Consiste en un defecto secretor suprarrenal secundario a un trastorno del eje hipotálamo-hipófisis; determina un descenso de la producción de ACTH y, en consecuencia, también de las hormonas ACTH dependientes: **glucocorticoides** y **andrógenos**.

Una causa posible son las lesiones vasculares o tumorales hipofisarias, productoras generalmente de un fracaso secretor global de la hipófisis anterior. Sin embargo, en la práctica la causa más habitual de hipofunción suprarrenal secundaria es la *supresión brusca de glucocorticoides exógenos*. Como se verá más adelante (fig. 43-4), los glucocorticoides sintéticos administrados con fines terapéuticos condicionan un exceso de función glucocorticoidea en los tejidos, pero al mismo tiempo también inhiben el hipotálamo y la hipófisis; por ello la hipofunción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal se pone de manifiesto al suspender de forma brusca su administración.

Manifestaciones

Difieren de las de la hipofunción corticosuprarrenal primaria por tres hechos fundamentales: a) *ausencia de hiperpigmentación*, por no estar elevada la ACTH; b) falta

de datos atribuibles a un defecto de la función mineralocorticoidea, por lo que *no hay hipotensión arterial, hipercaliemia ni hiponatremia*, y c) la estimulación suprarrenal con ACTH exógena normaliza los niveles plasmáticos de cortisol.

HIPOFUNCIÓN MINERALOCORTICOIDEA SELECTIVA: HIPOALDOSTERONISMO AISLADO

Es un déficit secretor exclusivo de aldosterona. En la *hipofunción primaria* la causa del defecto asienta en la glándula suprarrenal (p. ej., déficit de una enzima que interviene en la síntesis de aldosterona).

La *hipofunción secundaria* es la consecuencia de una alteración del aparato yuxtaglomerular del riñón, que reduce la producción de renina y la subsiguiente síntesis de angiotensina y aldosterona; por ejemplo, en la diabetes mellitus complicada con nefropatía y neuropatía diabéticas se lesiona el aparato yuxtaglomerular y, además, éste no recibe estímulos simpáticos activadores de la secreción de renina al hallarse afectado el sistema nervioso autónomo.

Por último, hay que tener en cuenta el *seudohipoadosteronismo*, que es un estado de resistencia a la acción de la aldosterona sobre sus células diana, aunque la hormona se secreta normalmente.

Manifestaciones

Son las propias del déficit de función de la aldosterona, ya descritas anteriormente: hipotensión arterial, hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis metabólica.

Tanto en el hipoadosteronismo primario como en el secundario se objetiva un descenso de los niveles plasmáticos basales de aldosterona, que no se modifican aunque se estimule el sistema renina-angiotensina-aldosterona mediante depleción hidrosalina. En el hipoadosteronismo secundario, además, está disminuida la actividad plasmática de renina.

EXCESO DE FUNCIÓN DE LAS HORMONAS DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

HIPERFUNCIÓN GLUCOCORTICOIDEA: SÍNDROME DE CUSHING

También denominada **hipercorticismo**, con mucho su causa más común es la administración de glucocorticoides sintéticos (**síndrome de Cushing exógeno**)

(fig. 43-4). El hipercorticismo que tiene su origen en una hipersecreción de glucocorticoides por la glándula suprarrenal (**síndrome de Cushing endógeno**) puede ser (fig. 43-4):

- **Independiente de la ACTH:** la secreción excesiva de glucocorticoides la produce un tumor (adenoma o carcinoma) suprarrenal.
- **Dependiente de la ACTH:** las glándulas suprarrenales secretan mayor cantidad de glucocorticoides porque están estimuladas por un exceso de ACTH generalmente procedente de un tumor hipofisario (más a menudo microadenomas); de hecho, la hipersecreción hipofisaria de ACTH es la causa más frecuente del síndrome de Cushing endógeno. Es posible, sin embargo, que la secreción excesiva de ACTH sea extrahipofisaria, es decir, ectópica (p. ej., secreción de un tumor bronquial).

Además de estas formas de síndrome de Cushing, conviene citar el llamado **síndrome de pseudo-Cushing** inducido por el consumo de alcohol. Aunque se ha

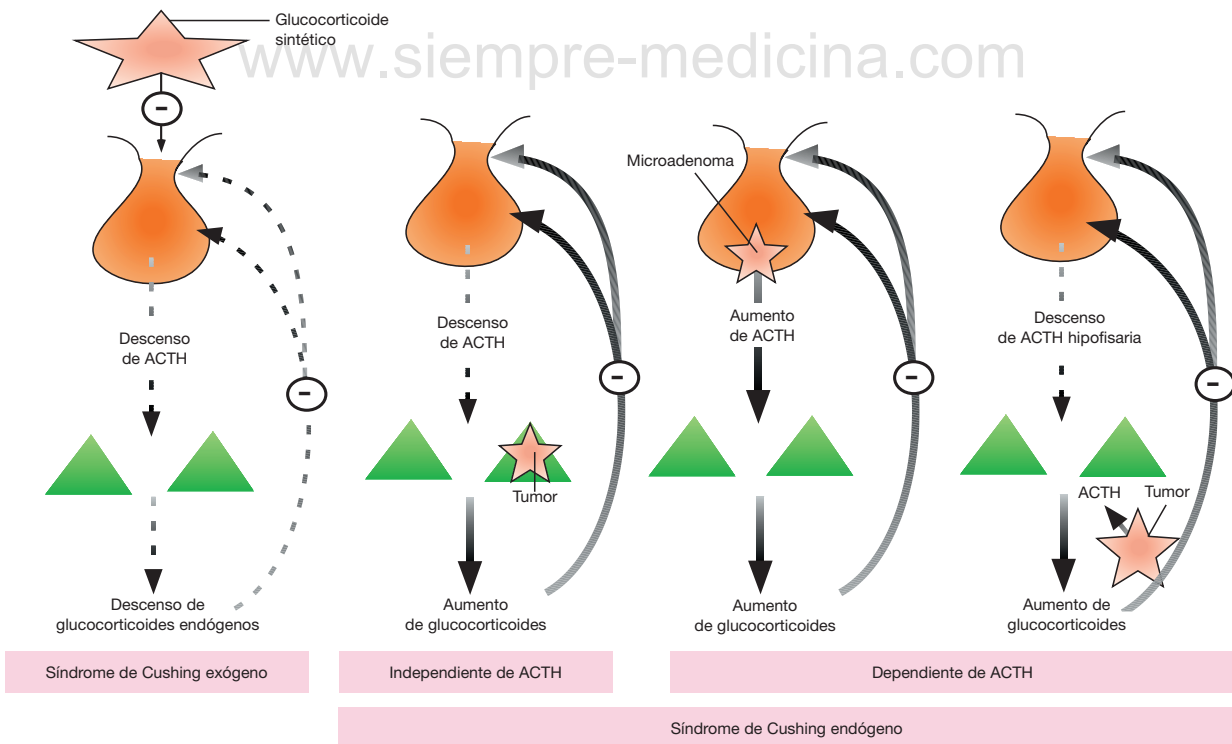


Figura 43-4 Comportamiento funcional del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal en el síndrome de Cushing. En el síndrome de Cushing exógeno el glucocorticoide sintético administrado inhibe la secreción hipotalámica de CRH y, por ende, la hipofisaria de ACTH. En el síndrome de Cushing endógeno independiente de ACTH la hiperproducción suprarrenal de glucocorticoides inhibe, en virtud de un mecanismo de retroalimentación negativa, la síntesis de ACTH, descendiendo la concentración plasmática de dicha hormona hipofisaria; en el síndrome de Cushing endógeno dependiente de ACTH hipofisaria el exceso de glucocorticoides no consigue inhibirla, por tratarse de una secreción autónoma y, por tanto, se detecta una elevación de los niveles plasmáticos de ACTH. La secreción extrahipofisaria, ectópica, de ACTH estimula la secreción de glucocorticoides suprarrenales, y éstos inhiben la secreción de ACTH hipofisaria.

atribuido a un trastorno funcional hipotalámico, es más probable que se deba a un metabolismo defectuoso del cortisol secretado en cantidades normales; el aspecto del paciente recuerda al del síndrome de Cushing genuino y revierte al interrumpir la ingestión de alcohol.

Manifestaciones

Reflejan las consecuencias del exceso de glucocorticoides actuando en los tejidos:

- **Redistribución centrípeta de la grasa:** por un trastorno del metabolismo lipídico, se pierde la grasa de las extremidades, que por ello se adelgazan, y se acumula en el tronco, la cara (adopta un aspecto redondeado: cara de «luna llena») y la nuca (cuello ancho y prominente: cuello «de búfalo»).
- **Debilidad muscular proximal de las extremidades:** traduce una miopatía condicionada por el aumento de catabolismo de las proteínas musculares.
- **Estrías rojo-violáceas** en la piel del abdomen y de las raíces de las extremidades: son la expresión de la atrofia cutánea y fragilidad y tendencia a la rotura de las fibras colágenas de la piel, por el catabolismo exaltado de las proteínas del tejido conjuntivo; la fragilidad del tejido conjuntivo subendotelial y perivascular causa la aparición de equimosis.
- **Hiperglucemia:** es la expresión del aumento de la gluconeogénesis inducido por el exceso de glucocorticoides.
- **Hipertensión arterial:** se explica porque el cortisol posee cierta actividad mineralocorticoidea, con el consiguiente aumento de volumen circulante, y por el efecto sensibilizador de la respuesta vascular a las catecolaminas, que se refleja en un incremento de la resistencia periférica total.
- **Osteoporosis:** el exceso de glucocorticoides inhibe directamente la actividad osteoblástica y, asimismo, disminuye la absorción intestinal y la reabsorción tubular de calcio, factores promotores de la secreción de paratohormona, que potencia la actividad osteoclástica.
- **Trastornos psíquicos diversos** (depresión, labilidad emocional, irritabilidad, insomnio, etc.): tienen que ver con la acción de los glucocorticoides sobre el sistema nervioso central.

En el hipercorticismismo ACTH-dependiente, los niveles altos de ACTH pueden dar lugar a una hiperpigmentación cutánea similar a la que se observa en la enfermedad de Addison, y a manifestaciones de virilización en la mujer, ya que la producción de andrógenos adrenales también está regulada por dicha hormona hipofisaria.

El **comportamiento funcional del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal** en las diversas formas del síndrome de Cushing se representa en la figura 43-4:

- En todas las modalidades de Cushing, con excepción de la exógena (en la cual, por otra parte, no procede realizar estas determinaciones), se constata un incremento de la concentración plasmática de cortisol, que, además, alcanza niveles similares en muestras de sangre extraídas a diversas horas del día, lo que se conoce como pérdida del ritmo circadiano.
- En el síndrome de Cushing endógeno independiente de la ACTH, la hiperproducción suprarrenal de glucocorticoides inhibe, en virtud del mecanismo de retroalimentación negativa, la síntesis de ACTH; esto se manifiesta por un descenso de la concentración plasmática de dicha hormona hipofisaria, que no se modifica aunque se estimule la hipófisis con CRH.
- En el síndrome de Cushing endógeno dependiente de ACTH ectópica, y aunque los glucocorticoides adrenales inhiben la secreción hipofisaria de ACTH, esta hormona se hallará aumentada en la sangre al estar secretada por el tumor.
- La dexametasona administrada a altas dosis inhibe la producción de ACTH y glucocorticoides en el síndrome Cushing endógeno dependiente de la ACTH hipofisaria.

HIPERFUNCIÓN MINERALOCORTICOIDEA

Se concreta fundamentalmente en los estados hipersecretores de aldosterona o hiperaldosteronismos, que pueden ser primarios o secundarios. La hiperfunción mineralocorticoidea no relacionada con un exceso de aldosterona es excepcional; son ejemplos de ella la hipersecreción de desoxicorticosterona o el síndrome de Liddle, que es un pseudohiperaldosteronismo (v. cap. 34).

Hiperaldosteronismo primario

La secreción excesiva de aldosterona la produce un tumor, generalmente un adenoma, de las células de la zona glomerulosa suprarrenal. En estas condiciones, el comportamiento funcional del sistema renina-angiotensina-aldosterona es el siguiente (fig. 43-5): el incremento de la reabsorción tubular renal de sodio y agua producido por el exceso de aldosterona provoca un incremento de la volemia, y esto inhibe la secreción de renina (**hiperaldosteronismo hiporreninémico**); sin embargo, dado el carácter autónomo de la hipersecreción de aldosterona, el nivel plasmático de esta hormona seguirá estando elevado aunque se aumente más aún el volumen circulante con una prueba de sobrecarga salina.

La manifestación más habitual del hiperaldosteronismo primario es la **hipertensión arterial** vinculada al

aumento de volumen intravascular. No obstante, a pesar de elevarse la volemia y predominar las fuerzas de Starling que promueven el paso de fluido al espacio intersticial, no se produce trasvase de líquido porque actúan una serie de mecanismos que favorecen la natriuresis y atenúan así el exceso de volumen («fenómeno de escape»); entre ellos destacan el aumento de la presión hidrostática en los capilares peritubulares, que inhibe la reabsorción tubular hidrosalina (natriuresis por presión) y la mayor producción de péptido auricular natriurético.

Otras consecuencias del exceso de aldosterona son *hipernatremia*, *hipocaliemia* y *alcalosis metabólica* debida a la secreción tubular excesiva de hidrogeniones.

Hiperaldosteronismo secundario

En este caso se estimula la secreción suprarrenal de aldosterona a través de una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (**hiperaldosteronismo hiperreninémico**) se presenta fundamentalmente en una de las dos circunstancias siguientes:

- **Disminución de la repleción arterial** (fig. 43-5): se produce, por ejemplo, en la insuficiencia cardíaca, el síndrome nefrótico o la cirrosis hepática. En estos casos el descenso de la repleción arterial estimula la secreción de renina, y a continuación se activa el resto del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En estas circunstancias, el hiperaldosteronismo puede contribuir, junto con la causa que determina el descenso de la repleción arterial, a la aparición de *edema*.

- **Hipersecreción de renina** por un tumor del aparato yuxtglomerular o debida a una estenosis de la arteria renal. El consecuente incremento de la producción de angiotensina y aldosterona condiciona un aumento de la resistencia periférica vascular total y una elevación del volumen intravascular, respectivamente; en estas condiciones, el hiperaldosteronismo secundario cursa, al igual que el primario, con hipertensión arterial.

HIPERFUNCIÓN ANDROGÉNICA: SÍNDROME ADRENOGENITAL

Se desglosan dos modalidades:

- **Hiperandrogenismo primario:** existe una hipersecreción de andrógenos por un tumor de la propia glándula suprarrenal.
- **Hiperandrogenismo secundario:** la glándula secreta andrógenos al ser estimulada por un exceso de ACTH. En esta modalidad se engloban una serie de deficiencias congénitas de enzimas que intervienen en la esteroidogénesis. El trastorno más frecuente es el *déficit de 21-hidroxilasa*, una enzima que interviene en la cadena biosintética de los mineralocorticoides y glucocorticoides, y cuyas consecuencias metabólicas se detallan en la figura 43-6.

Manifestaciones

Las manifestaciones derivadas del exceso de andrógenos suprarrenales difieren dependiendo del sexo

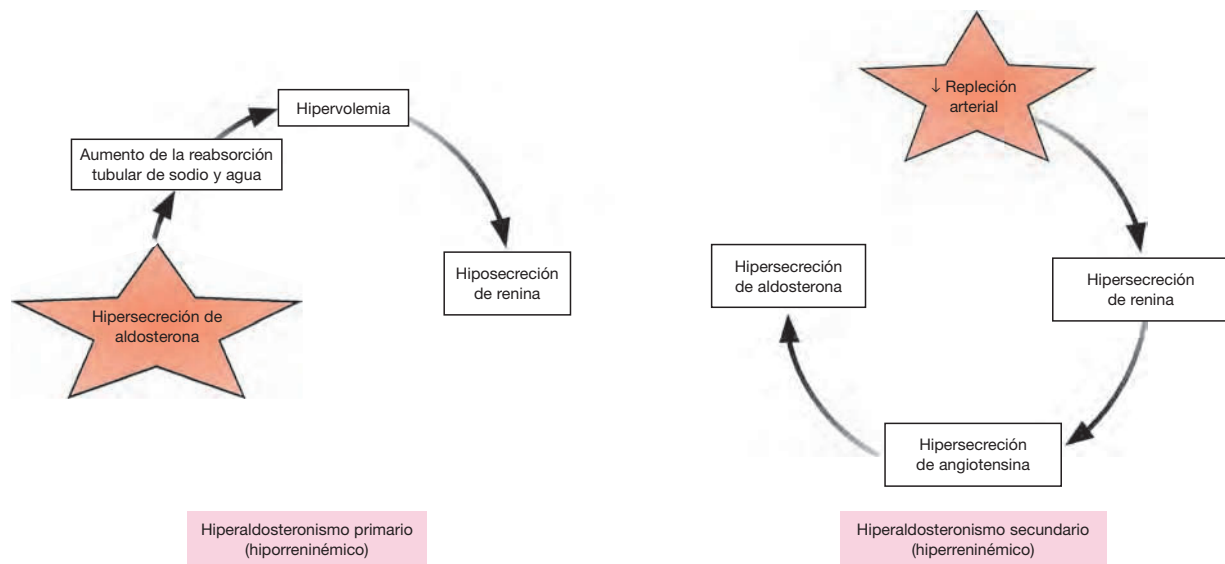


Figura 43-5 Comportamiento funcional del sistema renina-angiotensina-aldosterona en el hiperaldosteronismo primario y en el secundario a una reducción de la repleción arterial.

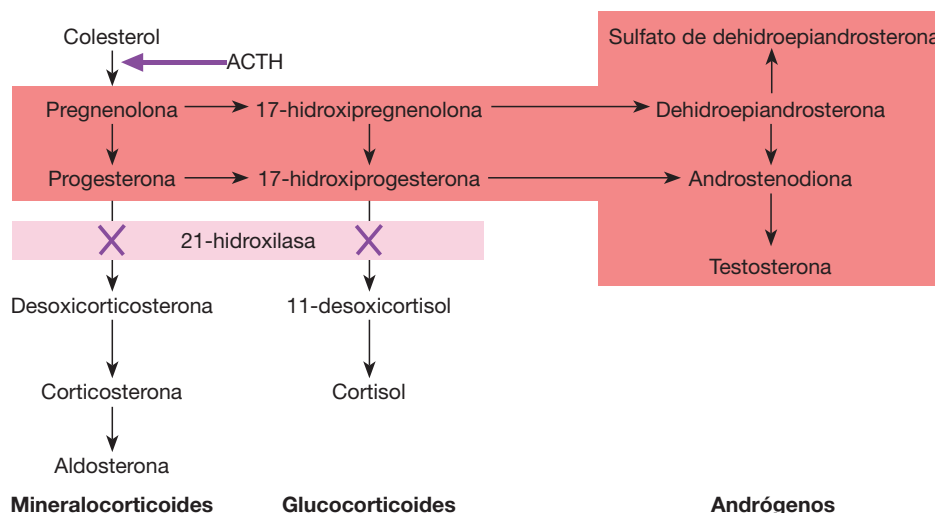


Figura 43-6 Síndrome adrenogenital por déficit de 21-hidroxilasa. A consecuencia del bloqueo metabólico, disminuye la síntesis de glucocorticoides y de mineralocorticoides. El descenso de cortisol circulante promueve una mayor secreción hipofisaria de ACTH que, a su vez, promueve una mayor síntesis de los esteroides incluidos dentro de la zona coloreada del dibujo, andrógenos en particular, y llegan a normalizarse los niveles de cortisol.

afectado y del momento en que se instaura la hiperfunción:

- En el embrión femenino se altera el proceso de diferenciación sexual, originando un cuadro de *pseudohermafroditismo femenino*. Si se interfiere la maduración sexual femenina durante la pubertad, aparecerán manifestaciones de *virilización* y un crecimiento rápido pero insuficiente (v. cap. 44). Cuando el hiperandrogenismo se instaura en una mujer adulta, su repercusión más habitual es el *hirsutismo*, que es la presencia de pelo terminal con una distribución corporal propia del varón, por estímulo de los folículos pilosos dependientes de andrógenos.
- En el varón la hipersecreción de andrógenos suprarrenales adelanta los cambios puberales, estableciéndose una *seudopubertad precoz* y *talla baja* (v. cap. 44).

En el déficit de la enzima 21-hidroxilasa, a lo anterior es posible que se asocien manifestaciones debidas al descenso de mineralocorticoides (desoxicorticosterona y aldosterona) (fig. 43-6): hipotensión arterial, hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis metabólica (*síndrome adrenogenital con pérdida de sal*).

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DE LA MÉDULA SUPRARRENAL

- Pruebas funcionales:** comprenden la *concentración plasmática de catecolaminas*, y la concentración en la orina recogida durante 24 horas de catecolaminas

y sus metabolitos, metanefrinas y ácido vanililman-délico en particular (fig. 43-7).

- Estudios morfológicos:** además de la tomografía com-putarizada y la resonancia magnética, es de utilidad la gammagrafía con metayodobencilguanidina marcada con yodo radiactivo, ya que se trata de una sustancia que captan selectivamente las células cromafines de la médula suprarrenal, que son las que sintetizan, acumulan y secretan catecolaminas y otros péptidos.

EXCESO DE FUNCIÓN HORMONAL DE LA MÉDULA SUPRARRENAL

El origen de la hipersecreción de catecolaminas y otros péptidos es un tumor de células cromafines denominado *feocromocitoma* (dada la extensa distribución del sistema cromafín, algunos feocromocitomas no asientan en la médula suprarrenal sino que son extraadrenales).

Manifestaciones

Están vinculadas a las acciones sistémicas que ejercen las catecolaminas en exceso, sobre todo la noradrenalina, cuya secreción tumoral es la que predomina generalmente:

- Hipertensión arterial:** es la manifestación primordial de la hiperfunción medular suprarrenal; su mecanismo es el incremento del gasto cardíaco y de la resistencia periférica total debido a la activación de recep-

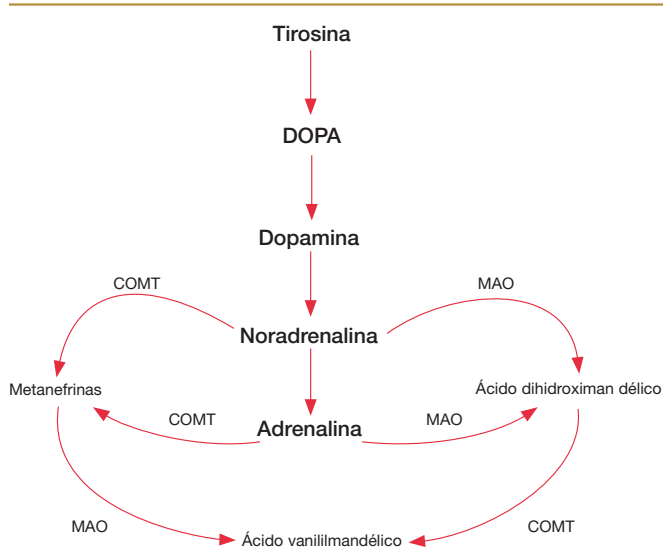


Figura 43-7 Síntesis y degradación de las catecolaminas. COMT: catecol-O-metiltransferasa; MAO: monoaminoxidasa.

tores β -adrenérgicos miocárdicos y α -adrenérgicos vasculares, respectivamente. La hipertensión arterial puede ser permanente o paroxística (crisis hipertensiva), dependiendo del ritmo con el que se liberen las catecolaminas. Son factores desencadenantes de la

crisis las situaciones de estrés y el ejercicio físico, ya que ambas estimulan el eje simpaticoadrenal. También la desencadena la compresión del tumor, por ejemplo, al aumentar la presión intraabdominal cuando se realiza una palpación abdominal, durante la defecación o al utilizar prendas de vestir excesivamente ajustadas a la cintura.

- Tríada de *cefalea*, *palpitaciones* y *sudación*: suele presentarse en la crisis hipertensiva.
- *Hipotensión ortostática*: se ha atribuido a la acción vasodilatadora de prostaglandinas secretadas bajo el estímulo de la noradrenalina o a una desensibilización de los receptores adrenérgicos frente al exceso de catecolaminas.
- *Manifestaciones por activación metabólica*: destacan el adelgazamiento asociado con incremento del apetito, así como elevación de la temperatura corporal y mala tolerancia al calor por aumento de la termogénesis. Asimismo, puede detectarse hiperglucemia debida al incremento de la glucogenólisis y a la inhibición de la secreción de insulina que propician las catecolaminas.

Las **pruebas funcionales** de la médula suprarrenal muestran una elevación de la concentración de catecolaminas en plasma y de la cantidad de catecolaminas y sus metabolitos en la orina.

PUNTOS CLAVE

- La corteza suprarrenal segrega hormonas esteroideas: glucocorticoides (cortisol), mineralocorticoides (aldosterona) y andrógenos. Los glucocorticoides intervienen en el metabolismo de los hidratos de carbono; los mineralocorticoides contribuyen a la regulación del balance hidrosalino y el metabolismo del potasio; y los andrógenos son responsables de la pubarquia.
- La secreción de glucocorticoides tiene un ritmo circadiano y está regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal: la ACTH hipofisaria, bajo el control de la CRH producida en el hipotálamo, estimula la producción suprarrenal de glucocorticoides, los cuales inhiben la secreción de ACTH a través de un mecanismo de retroalimentación negativa. La ACTH también estimula la secreción adrenal de andrógenos, pero éstos no ejercen un control de la secreción de ACTH. La secreción de aldosterona está regulada fundamentalmente por el sistema renina-angiotensina-aldosterona y las variaciones de la caliemia.
- Hipofunción corticosuprarrenal primaria o enfermedad de Addison: déficit secretor de todas las hormonas de la corteza suprarrenal (hipofunción corticosuprarrenal global) y consiguiente desinhibición de la secreción hipofisaria de ACTH. No se corrige aunque se administre ACTH.
- Hipofunción corticosuprarrenal secundaria: trastorno del sistema hipotálamo-hipófisis que determina un descenso de la producción de ACTH y la síntesis adrenal de sus hormonas dependientes: glucocorticoides y andrógenos. Revierte al administrar ACTH.
- Síndrome de Cushing o hipercorticismo: exceso de la función que ejercen los glucocorticoides en los tejidos. Su causa más frecuente es la administración de glucocorticoides sintéticos (síndrome de Cushing exógeno). La causa de una hipersecreción suprarrenal de glucocorticoides puede ser un trastorno localizado en la propia glándula (síndrome de Cushing endógeno independiente de la ACTH) o un exceso de producción de ACTH hipofisaria o ectópica (síndrome de Cushing endógeno dependiente de ACTH).
- En el hiperaldosteronismo primario la corteza suprarrenal secreta de forma autónoma un exceso de aldosterona; cursa con aumento de la volemia y el consiguiente descenso de la secreción de renina. El hiperaldosteronismo secundario es la respuesta de la glándula suprarrenal a un problema subyacente que activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, como, por ejemplo, el descenso de la repleción arterial.
- El exceso de andrógenos suprarrenales produce virilización o hirsutismo en la mujer y pseudopubertad precoz en el varón.
- La hipersecreción de catecolaminas por la médula suprarrenal la produce un tumor de células cromafines denominado feocromocitoma; se manifiesta por hipertensión arterial, cefalea, palpitaciones y sudación.

PATOLOGÍA DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL Y DE LAS GÓNADAS

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

ALTERACIONES PRIMARIAS DEL SEXO CROMOSÓMICO

Síndrome de Turner (disgenesia gonadal)
Síndrome de Klinefelter
Hermafroditismo verdadero

ALTERACIONES PRIMARIAS DEL SEXO GONADAL

Disgenesia gonadal pura
Síndrome del testículo ausente (anorquia)

ALTERACIONES PRIMARIAS DEL SEXO FENOTÍPICO

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DE LAS GÓNADAS

DEFECTO DE FUNCIÓN HORMONAL: HIPOGONADISMO

Manifestaciones

EXCESO DE FUNCIÓN HORMONAL: HIPERGONADISMO

Manifestaciones

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Interesa diferenciar el sexo cromosómico, sexo gonadal y sexo fenotípico, cuya génesis y características normales se expresan en la figura 44-1.

El método apropiado para determinar el **sexo cromosómico** es el cariotipo, que permite detectar posibles anomalías de los cromosomas sexuales X e Y (fig. 44-2). La determinación del **sexo gonadal** puede llevarse a cabo indirectamente, valorando las funciones de las gónadas masculina y femenina, como se describe más adelante, o bien mediante el estudio histológico de las mismas. Para establecer el **sexo fenotípico**, además del examen físico, son útiles la laparoscopia y las técnicas de diagnóstico por imagen.

ALTERACIONES PRIMARIA DEL SEXO CROMOSÓMICO

Se instauran en la fase inicial de la diferenciación sexual; son cromosomopatías numéricas de los cromosomas sexuales (v. cap. 9).

SÍNDROME DE TURNER (DISGENESIA GONADAL)

- **Sexo cromosómico:** lo más habitual es el *cariotipo* 45X (carencia de un cromosoma sexual o monosomía del cromosoma X), como consecuencia de un trastorno de la disyunción meiótica (fig. 44-2 B).
- **Sexo gonadal:** dado que el desarrollo normal del ovario requiere la presencia de los dos cromosomas X, la falta de uno de ellos da origen a una estructura gonadal de características imprecisas (la denominada *cintilla ovárica*), y por tanto el sexo gonadal es *indeterminado*.
- **Sexo fenotípico:** como la presencia de un ovario funcionante no es necesaria para la diferenciación genital, el sexo fenotípico es *femenino*.

En la pubertad el trastorno gonadal del síndrome de Turner llevará consigo la correspondiente hipofunción ovárica (*hipogonadismo femenino primario*). Las alteraciones citadas suelen asociarse con diversas anomalías del desarrollo corporal, como talla baja, cuello corto y ancho con un marcado pliegue cutáneo (*pterigium*

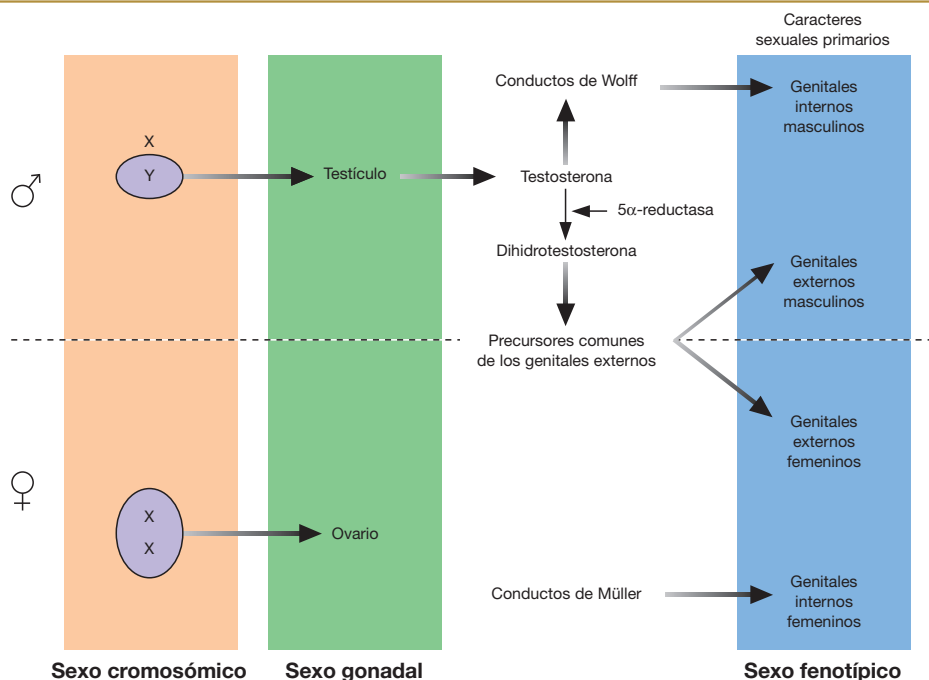


Figura 44-1 Diferenciación sexual y sus interrelaciones. El primer paso en la diferenciación sexual es la adquisición del sexo cromosómico, masculino si los cromosomas sexuales son XY y femenino si son XX. La conversión de la gónada indiferenciada en testículo o en ovario determina el sexo gonadal: la existencia de un cromosoma Y induce la diferenciación de la gónada primitiva hacia testículo, incluso en presencia de varios cromosomas X, mientras que en ausencia de cromosoma Y se desarrolla el ovario, aunque también es necesario para ello la presencia de dos cromosomas X. Finalmente se produce la virilización del embrión masculino y la feminización del femenino, desarrollándose los caracteres sexuales primarios (órganos genitales internos y externos), determinantes del sexo fenotípico. En el embrión masculino el testículo secreta una sustancia inductora de la regresión de los conductos de Müller (hormona antimülleriana); las células testiculares de Leydig producen testosterona, promotora de la diferenciación de los conductos de Wolff hacia órganos genitales internos masculinos (vesículas seminales, conducto deferente, epidídimo y próstata); y la dihidrotestosterona, derivada de la testosterona con intervención de la enzima 5α-reductasa, promueve el desarrollo de los órganos genitales externos (pene, uretra, escroto) a partir de estructuras precursoras comunes para ambos sexos. En el embrión femenino la feminización es un proceso pasivo desarrollado gracias a la ausencia de testosterona, sin que influya la incipiente secreción ovárica de estrógenos. A partir de los conductos de Müller se desarrollan los genitales internos (útero, trompas de Falopio, parte superior de la vagina), mientras que los genitales externos (clítoris, parte inferior de la vagina, uretra, labios) proceden de las mismas estructuras precursoras que las del embrión masculino. La virilización y la feminización se completan y finalizan al llegar a la pubertad.

colli), implantación baja del cabello y de las orejas, y cardiopatía congénita.

llegar a la pubertad será evidente una hipofunción testicular (*hipogonadismo masculino primario*).

SÍNDROME DE KLINEFELTER

- **Sexo cromosómico:** el cariotipo más frecuente es 47XXY debido a una falta de disyunción meiótica (fig. 44-2 B).
- **Sexo gonadal:** la presencia de un cromosoma Y induce la diferenciación de la gónada primitiva en testículo, y por ello el sexo gonadal es *masculino*.
- **Sexo fenotípico:** la producción de testosterona por el testículo embrionario permite el desarrollo de genitales masculinos; así pues, el sexo fenotípico es *masculino*.

La existencia de más de un cromosoma X trae consigo alteraciones gonadales anatómicas (p. ej., hialinización de los tubos seminíferos) y funcionales, por lo que al

HERMAFRODITISMO VERDADERO

En el hermafroditismo verdadero se detectan características de ambos sexos en todos los niveles de la diferenciación sexual:

- **Sexo cromosómico:** los cariotipos más demostrativos son mosaicismos 46XY/46XX o bien 45X/47XXY, fruto de trastornos de la disyunción mitótica (fig. 44-2 C); por lo tanto, se asocian dos líneas celulares, una masculina que contiene al menos un cromosoma Y, y otra femenina.
- **Sexo gonadal:** es *doble*, pues coexisten testículo y ovario, hecho definitorio del hermafroditismo verdadero; a veces se constata la presencia de una gónada con características histológicas mixtas, denominada ovotestis.

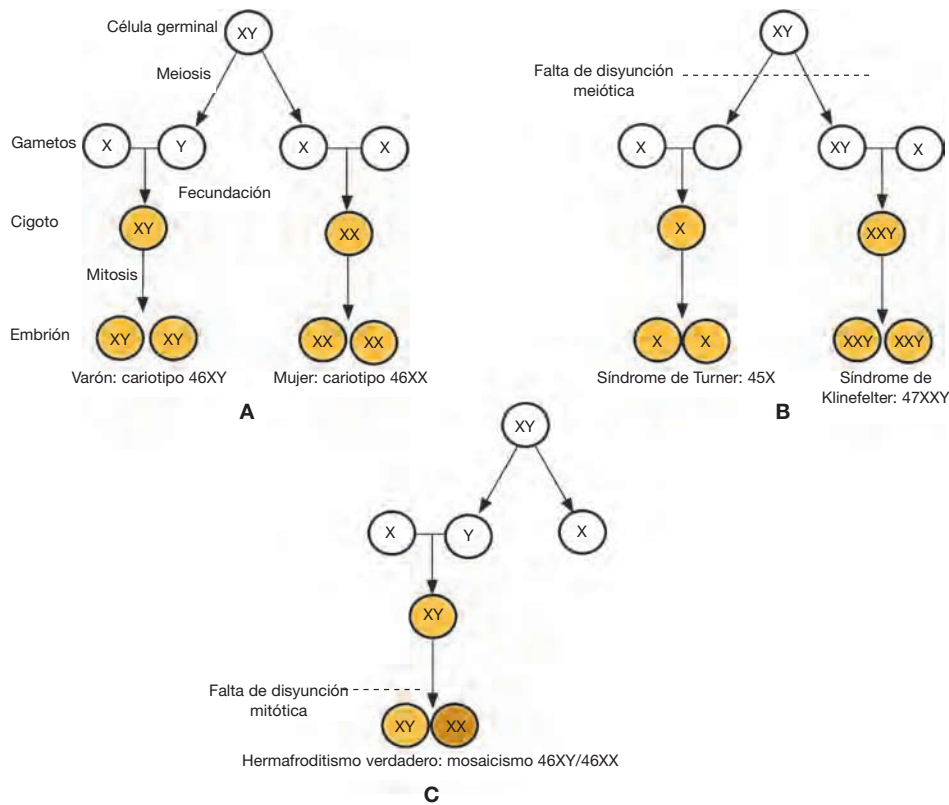


Figura 44-2 Sexo cromosómico normal (A), defectos de disyunción meiótica (B) y mitótica (C). Los trastornos de la disyunción meiótica y mitótica pueden afectar también a los autosomas, dando lugar a cromosomopatías numéricas que se describen en el capítulo 9.

- **Sexo fenotípico:** es *ambiguo*, con caracteres sexuales primarios tanto masculinos como femeninos.

SÍNDROME DEL TESTÍCULO AUSENTE (ANORQUIA)

Sólo será evidente cuando el sexo cromosómico sea 46XY. Con esa condición, las características del síndrome son:

ALTERACIONES PRIMARIAS DEL SEXO GONADAL

El sexo cromosómico es normal, pero la diferenciación gonadal es anómala; es decir, el sexo gonadal no se corresponde con el sexo cromosómico.

DISGENESIA GONADAL PURA

- **Sexo gonadal:** independientemente de cuál sea el sexo cromosómico, existe un defecto de inducción del sexo gonadal que impide el desarrollo del testículo cuando el cariotipo es 46XY, o del ovario si es 46XX; las gónadas primitivas persisten con su aspecto rudimentario, y por ello el sexo gonadal es *indeterminado*.
- **Sexo fenotípico:** como no hay testículo ni, por lo tanto, secreción de testosterona, el sexo fenotípico es *femenino*.

Al llegar a la pubertad será patente un *hipogonadismo primario*.

- **Sexo gonadal:** a diferencia de la disgenesia gonadal pura, en la anorquia existe cierto desarrollo inicial del testículo, pero posteriormente la gónada sufre una involución; como tampoco hay ovario, el sexo gonadal se califica de *indeterminado*.
- **Sexo fenotípico:** mientras que el testículo embrionario sea funcional secretará hormona antimülleriana, inductora de la regresión de los conductos de Müller; por tanto, nunca se llegarán a desarrollar genitales internos femeninos. Sin embargo, dependiendo del tiempo que la testosterona haya ejercido su acción sobre los conductos de Wolff (precursores de los genitales internos masculinos) y sobre los precursores comunes de los genitales externos, el sexo fenotípico será *femenino* (a juzgar por el desarrollo de los órganos genitales externos), *ambiguo* o *masculino* (tanto por el aspecto de los órganos genitales externos como por el desarrollo de los genitales internos).

Es lógico que las manifestaciones anteriores se acompañen de un *hipogonadismo primario*.

ALTERACIONES PRIMARIAS DEL SEXO FENOTÍPICO

Se concretan en el pseudohermafroditismo, que es la discordancia entre los sexos cromosómico y gonadal, por una parte, y el sexo fenotípico, por otra. Se trata de una situación muy infrecuente, por lo que sólo se describirán los conceptos básicos:

- **Seudohermafroditismo masculino:** es un defecto de virilización del feto masculino. Su causa puede ser: *a)* defecto de la síntesis de testosterona, de su acción en los tejidos por deficiencia de 5 α -reductasa (enzima necesaria para la síntesis de dihidrotestosterona, forma activa de la hormona) o de sus receptores, y *b)* falta de producción de hormona antimülleriana (junto con los genitales masculinos, se detecta un esbozo de las trompas de Falopio, un útero rudimentario, etc.).
- **Seudohermafroditismo femenino:** el sexo cromosómico y el gonadal son femeninos (cariotipo 46XX y presencia de ovario), y el sexo fenotípico es más o menos ambiguo, dependiendo del grado de virilización que se alcance. Está vinculado a la presencia de andrógenos durante el proceso de diferenciación sexual; los andrógenos pueden pasar al feto procedentes de la madre (p. ej., por ser portadora de un tumor ovárico secretor de testosterona o por haber recibido dicha hormona durante la gestación) o ser producidos en exceso cuando existe un estado de hiperandrogenismo suprarrenal (v. cap. 43).

A modo de resumen, en la tabla 44-1 se contrastan las principales características de los trastornos de la diferenciación del sexo descritos en este capítulo.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DE LAS GÓNADAS

Para explorar la función gonadal y su regulación a través del eje hipotálamo-hipófisis-gónada (fig. 44-3) se realizan las pruebas siguientes:

- *Concentración plasmática de testosterona.*
- *Concentraciones plasmáticas de estradiol y progesterona* (la determinación de progesterona se realiza en una muestra de sangre obtenida entre los días 14 y 28 del ciclo menstrual, período correspondiente a la fase luteínica).

Tabla 44-1. Trastornos de la diferenciación sexual			
	Cromosomas	Gónadas	Fenotipo
Síndrome de Turner	45X	Cintillas ováricas	Femenino
Síndrome de Klinefelter	47XXY Otro cariotipo	Testículo	Masculino
Hermafroditismo verdadero	46XX/46XY Otro cariotipo	Ovario y testículo	Ambiguo
Disgenesia gonadal pura	46XY, 46XX	Primitivas	Femenino
Anorquia	46XY	Ninguna	Femenino, masculino o ambiguo
Seudohermafroditismo masculino	46XY	Testículos	Ambiguo
Seudohermafroditismo femenino	46XX	Ovario	Ambiguo

- *Concentración plasmática de hormonas foliculotropa (FSH) y luteotropa (LH).*
- *Estimulación con gonadotropinas:* se administra generalmente FSH, y se determinan a continuación las concentraciones plasmáticas de testosterona o estradiol.
- *Estimulación con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH):* tras la administración de GnRH se miden los niveles plasmáticos de FSH y LH.

Estas pruebas funcionales se completan, en su caso, con otras exploraciones tales como el examen del semen o *seminograma* (en él se valoran el volumen eyaculado, la cantidad, movilidad y morfología de los espermatozoides y ciertas características bioquímicas), la evaluación morfológica de las gónadas mediante ultrasonografía y otros medios de diagnóstico por la imagen y, eventualmente, el estudio histológico de las gónadas.

DEFECTO DE FUNCIÓN HORMONAL: HIPOGONADISMO

El hipogonadismo es la situación clínica resultante de un defecto de la función que ejercen las hormonas gonadales masculinas o femeninas en los tejidos. El hipogonadismo masculino se debe fundamentalmente a una menor secreción testicular de andrógenos y se asocia con un trastorno de la espermatogénesis (ocasionalmente sólo se afecta esta última). El hipogonadismo femenino también se denomina hipoestrogenismo porque lo que fracasa es la secreción ovárica de estrógenos, lo cual implica, a su vez, el consiguiente trastorno del ciclo menstrual.

De acuerdo con el origen del defecto secretor, se distinguen las siguientes formas de hipogonadismo (fig. 44-4):

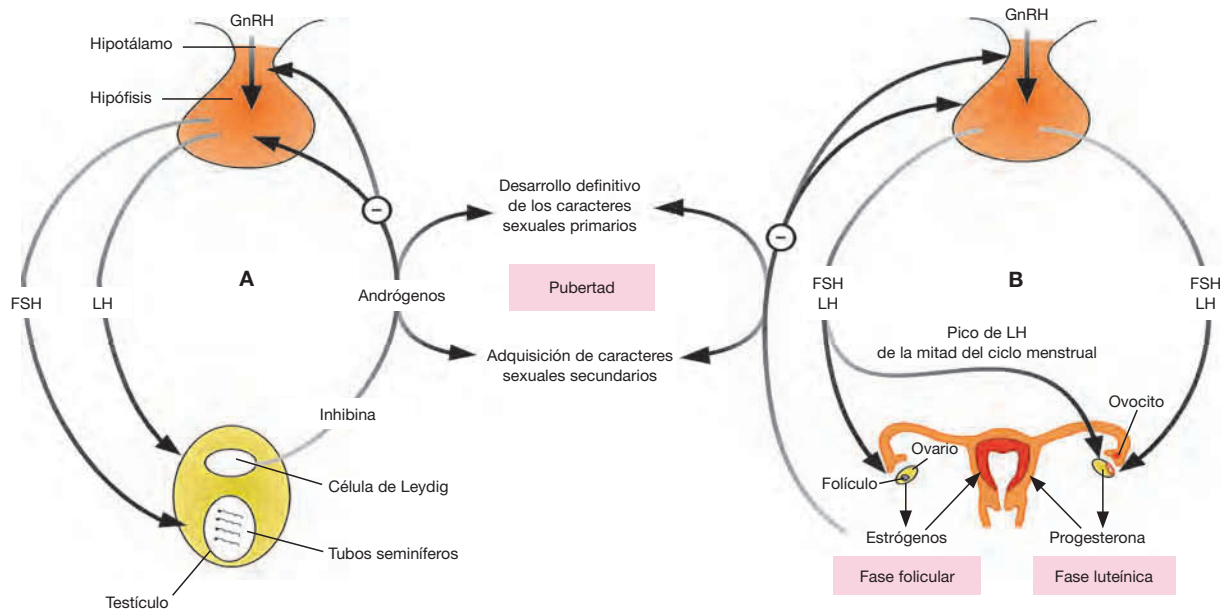


Figura 44-3

Eje hipotálamo-hipófisis-gónada en el varón (A) y en la mujer (B). En la pubertad se activa el eje hipotálamo-hipófisis-gónada, secretándose andrógenos o estrógenos y adquiriéndose capacidad reproductiva. La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) estimula la producción hipofisaria de las gonadotropinas foliculotropa (FSH) y luteotropa (LH). En el varón la LH estimula la secreción de andrógenos (testosterona) por las células de Leydig del testículo, y la FSH promueve la espermatogénesis en los tubos seminíferos. Los andrógenos, mediante un mecanismo de retroalimentación negativa, inhiben la secreción de gonadotropinas; en el testículo también se secreta una inhibina que frena la liberación de FSH. La pubertad en la mujer se asocia con la instauración del ciclo menstrual (menarquia). Bajo la influencia de la FSH, en la fase folicular del ciclo madura el folículo ovárico y se activa la secreción folicular de estrógenos (estradiol); éstos promueven la proliferación de la mucosa del endometrio, y aunque inhiben transitoriamente la secreción de gonadotropinas, su elevación brusca en la mitad del ciclo activa por un mecanismo de retroalimentación positiva la secreción de LH, que induce la expulsión del ovocito formado en el folículo maduro. En la fase lútea del ciclo el cuerpo lúteo sintetiza progesterona, que induce maduración del endometrio. En la pubertad las hormonas gonadales promueven el desarrollo definitivo (maduración) de los caracteres sexuales primarios y la aparición de los caracteres sexuales secundarios, como la distribución del vello púbico (el mero crecimiento del vello púbico es una función propia de los andrógenos suprarrenales) y del pelo terminal, y el desarrollo mamario. Asimismo, las hormonas gonadales intervienen en el crecimiento longitudinal, propiciando la síntesis de matriz intercelular y la proliferación de los condrocitos en el cartílago de crecimiento, pero al mismo tiempo facilitan la mineralización del cartílago epifisario y el cierre de las epífisis, con lo cual el crecimiento se detiene y se alcanza la talla definitiva.

MANIFESTACIONES

Están vinculadas a la deficiencia de andrógenos o de estrógenos, cuyas repercusiones se refieren de manera detallada en las tablas 44-2 y 44-3. Hay que advertir, no obstante, que la expresión clínica del hipogonadismo es mayor o menor dependiendo de que su causa se instaure antes de la pubertad (hipogonadismo prepuberal) o en la edad adulta, cuando ya se ha alcanzado la plena madurez sexual (hipogonadismo pospuberal). Son manifestaciones del **hipogonadismo prepuberal**:

- **Hipogonadismo primario:** falla la propia gónada, ya sea durante el proceso de diferenciación sexual del embrión (en el varón los ejemplos serían el síndrome de Klinefelter o la anorquia, y en la mujer el síndrome de Turner) o tras el nacimiento (p. ej., isquemia de la gónada, castración quirúrgica, infección gonadal, efecto de radiaciones ionizantes).
- **Hipogonadismo secundario:** la hipofunción gonadal es consecuencia de un fallo hipofisario exclusivo de la secreción de gonadotropinas o en el contexto de un panhipopituitarismo (v. cap. 45).
- **Hipogonadismo terciario:** el origen de la insuficiencia gonadal se halla en una defectuosa secreción de GnRH, como ocurre en la hiperprolactinemia (v. cap. 45). En la mujer el hipogonadismo terciario también se presenta como consecuencia de problemas emocionales, nutricionales, ejercicio físico intenso, etc. Una forma peculiar de hipogonadismo terciario es el *síndrome de Kallmann*, trastorno congénito en el cual se asocia deficiencia de GnRH y pérdida del sentido del olfato (anosmia).

- Persistencia del tono agudo de la voz infantil.
- Permanencia de los caracteres sexuales primarios en un estado propio de la infancia.
- Falta de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.
- Ausencia de espermatogénesis o de menarquia (esto último se denomina amenorrea primaria), lo que supone la infertilidad.
- Retraso de calcificación de los cartílagos de crecimiento, aumentando excesivamente la talla.

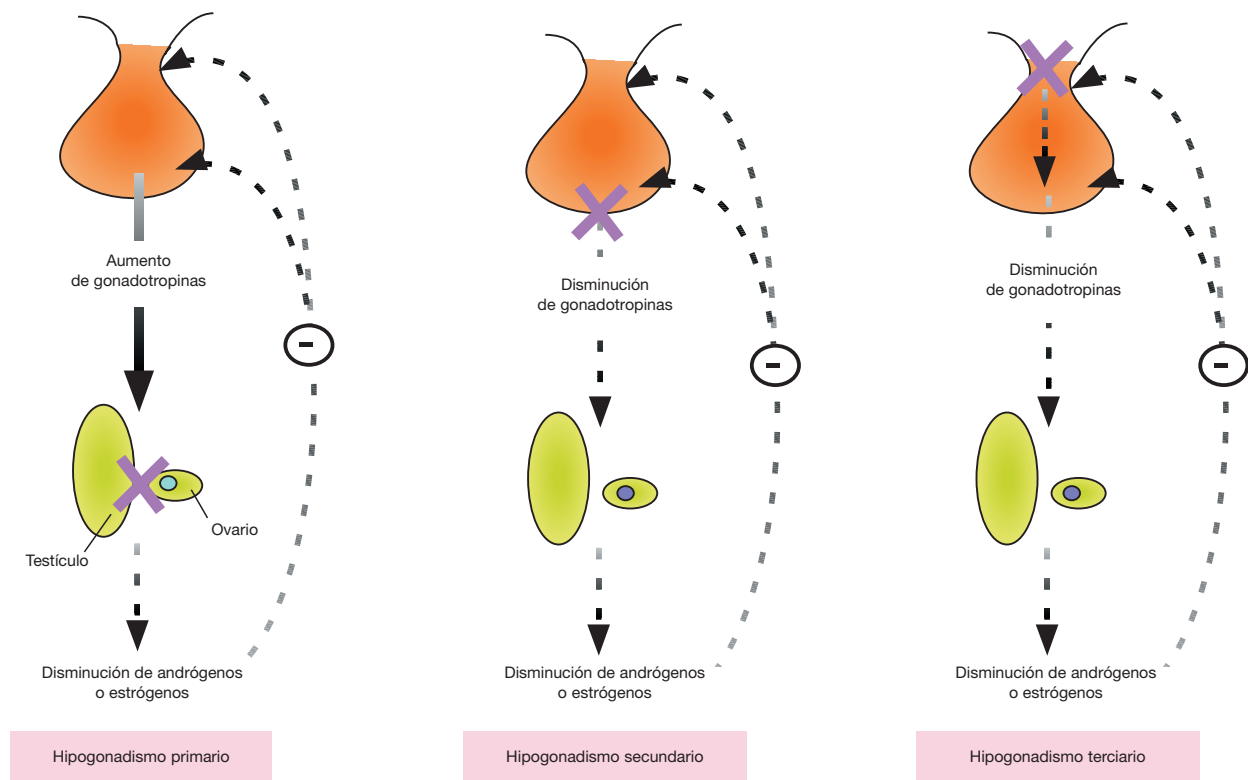


Figura 44-4 Comportamiento funcional del eje hipotálamo-hipófisis-gónada en el hipogonadismo. En virtud del mecanismo de retroalimentación negativa, en el hipogonadismo primario el descenso de las hormonas gonadales circulantes desinhibe la secreción hipofisaria de gonadotropinas, y por ello aumenta su producción y sus niveles séricos. Tanto en el hipogonadismo secundario (patología hipofisaria) como en el terciario (trastorno hipotalámico) desciende la síntesis hipofisaria de gonadotropinas y sus correspondientes niveles circulantes.

Tabla 44-2. Acciones fisiológicas de los andrógenos y repercusiones de su deficiencia en el varón

Acción fisiológica	Deficiencia
General Tono grave de la voz Pelo terminal (facial, axilar, del tronco, extremidades, triángulo pubiano superior) Calvicie frontotemporal Libido y función eréctil Ausencia de desarrollo mamario	Tono agudo de la voz Disminución del pelo terminal Disminución de la libido, disfunción eréctil ^a Ginecomastia ^b Piel fina
Testículos y escroto Adquisición de tamaño y consistencia normales y mantenimiento de los mismos (deben actuar también las gonadotropinas) Crecimiento del pene, rugosidad del escroto Estímulo de la espermatogénesis	Testículos pequeños y blandos Pene pequeño, escroto liso Alteración de la fertilidad
Músculo y esqueleto Calcificación del cartílago epifisario Desarrollo de la musculatura pectoral y la escapulohumeral Mantenimiento de la masa ósea	Retraso de calcificación del cartílago epifisario Escaso desarrollo de la masa pectoral y la escapulohumeral Osteoporosis

^aIncapacidad de alcanzar o mantener la erección.
^bProliferación benigna de tejido glandular, por disminución del cociente andrógenos/estrógenos.

Tabla 44-3. Acciones fisiológicas de los estrógenos y repercusiones de su deficiencia en la mujer

Acción fisiológica	Deficiencia
Mamas Desarrollo del tejido glandular y conectivo, desarrollo del pezón y pigmentación de la areola	Mamas pequeñas, atróficas
Vello púbico Distribución triangular	Caída del vello púbico
Vulva y vagina Crecimiento de la vulva Proliferación del epitelio vaginal Secreción vaginal	Atrofia de la vulva Atrofia de la vagina Sequedad vaginal, dispareunia ^a
Útero y trompas Desarrollo del miometrio Proliferación del endometrio	Útero pequeño, atrófico Amenorrea ^b
Músculo y esqueleto Calcificación del cartílago epifisario Mantenimiento de la masa ósea	Retraso de calcificación del cartílago epifisario Osteoporosis

^aCoito molesto o doloroso.
^bFalta de menstruación.

En el **hipogonadismo pospuberal** se evidencia:

- Cierta involución de los caracteres sexuales primarios y secundarios.
- Infertilidad en el varón, por defecto de la espermatogénesis, asociada con disminución de la potencia y de la libido. En la mujer se produce un cese del ciclo menstrual ovulador presente hasta entonces (en este caso se habla de amenorrea secundaria), con la consiguiente infertilidad.

El **comportamiento funcional del eje hipotálamo-hipófisis-gónada** en las diversas formas de hipogonadismo se representa en la figura 44-4:

- En todas ellas descienden los niveles plasmáticos de testosterona o estradiol.
- En el hipogonadismo primario el descenso de los niveles plasmáticos de testosterona o estradiol desinhibe la hipófisis, en virtud del mecanismo de retroalimentación negativa, y por ello aumenta la producción y los niveles circulantes de gonadotropinas (*hipogonadismo hipergonadotroppo*). Los niveles plasmáticos de las hormonas gonadales no se modifican aunque se estimulen las gónadas con gonadotropinas.

- Tanto en el hipogonadismo secundario como el terciario se observa una reducción de las gonadotropinas circulantes y de las hormonas gonadales; en ambos casos se trata, por tanto, de *hipogonadismo hipogonadotroppo*. Sin embargo, cuando se estimula la hipófisis con GnRH la concentración plasmática basal de gonadotropinas se eleva en la hipofunción hipotalámica, pero no sufre modificaciones en la hipofunción hipofisaria.

En el seminograma pueden observarse diversos trastornos relacionados con el número y la motilidad de los espermatozoides; por ejemplo, los términos *oligospermia* y *azoospermia* se refieren a la disminución o carencia de espermatozoides, respectivamente.

EXCESO DE FUNCIÓN HORMONAL: HIPERAGONADISMO

Se incluyen los estados caracterizados por un aporte tisular excesivo, en términos absolutos o relativos para la edad del paciente, de andrógenos (hiperagonadismo masculino) o estrógenos (hiperagonadismo femenino o hiperestrogenismo). De acuerdo con el origen del trastorno, se diferencian las siguientes formas de hiperagonadismo (fig. 44-5):

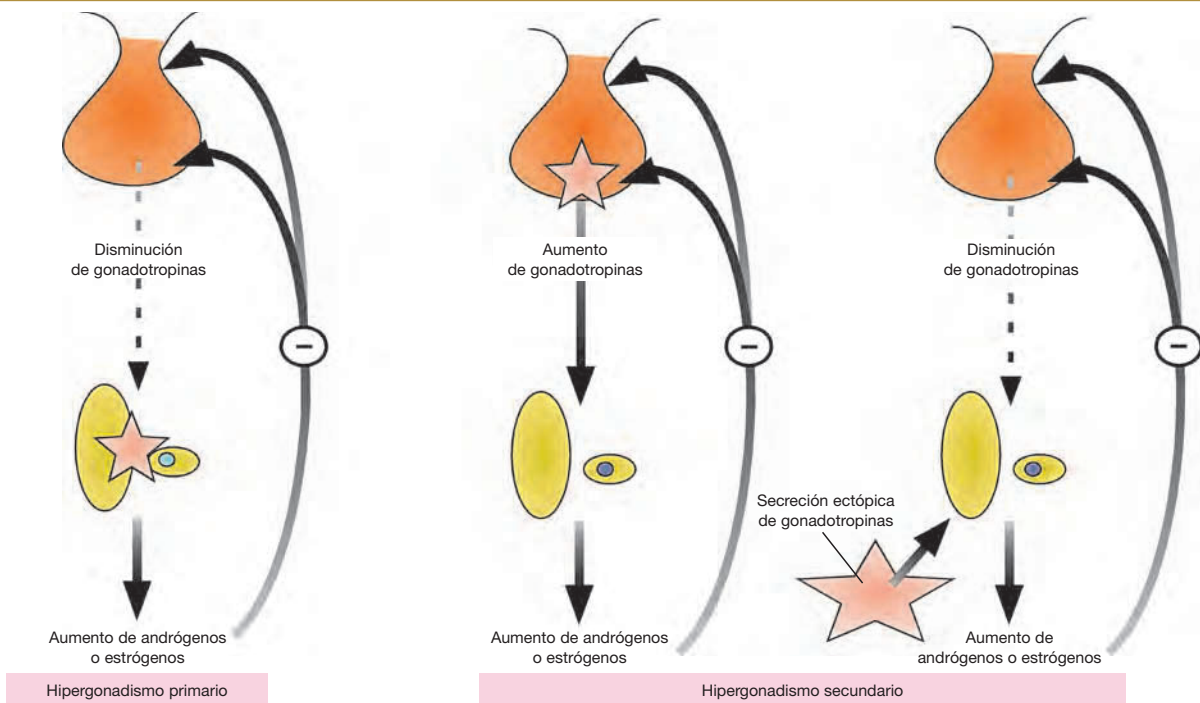


Figura 44-5

Comportamiento funcional del eje hipotálamo-hipófisis-gónada en el hiperagonadismo. En el hiperagonadismo primario el exceso de hormonas gonadales circulantes inhibe la secreción hipofisaria de gonadotropinas, en virtud del mecanismo de retroalimentación negativa, y por ello disminuye su producción y sus niveles séricos, aunque persiste la hipersecreción de hormonas gonadales, por ser autónoma. En el hiperagonadismo secundario de origen hipofisario aumentan tanto la secreción de gonadotropinas como la de hormonas gonadales; la secreción ectópica de gonadotropinas estimula la producción de hormonas gonadales, y éstas inhiben la secreción de gonadotropinas hipofisarias.

- **Hipergonadismo primario:** la causa se asienta en la gónada; generalmente son tumores hipersecretores de andrógenos o estrógenos.
- **Hipergonadismo secundario:** la hiperfunción gonadal es la consecuencia de una secreción hipofisaria supranormal de gonadotropinas (p. ej., maduración precoz del eje hipotálamo-hipófisis-gónada) o bien, excepcionalmente, de una secreción ectópica de gonadotropinas (p. ej., tumor hepático).

MANIFESTACIONES

Son especialmente relevantes cuando la causa se establece antes de la pubertad (**hipergonadismo prepube-
ral**) y consisten en:

- Precocidad isosexual: consiste en la aparición precoz de los cambios fenotípicos correspondientes a la pubertad.
- *Pubertad precoz* (precocidad isosexual completa) o *seudopubertad precoz* (precocidad isosexual incompleta): en el primer caso el fenotipo puberal presente se acompaña de espermatogénesis o ciclo menstrual, mientras que en el segundo no existe dicha asociación. Teniendo en cuenta que la espermatogénesis requiere la presencia de gonadotropinas y que el ciclo menstrual ovulador se desarrolla sólo cuando el ritmo de secreción de gonadotropinas es el adecuado, se comprende que la pseudopubertad precoz sea la expresión clínica del hipergonadismo primario y la pubertad precoz lo sea del hipogonadismo secundario.
- Cambios de la talla corporal: el hipergonadismo se acompaña inicialmente de una aceleración del crecimiento, pero como se produce un cierre prematuro de los cartílagos epifisarios, finalmente la *talla es baja*.

El **hipergonadismo pospuberal** en el varón suele estar ocasionado por tumores de testículo, de ahí que su manifestación más frecuente sea el aumento de volumen

testicular, asociado con un rápido deterioro de la calidad seminal y esterilidad. En la mujer se manifiesta por hemorragia uterina disfuncional ya que, como resultado del exceso de estrógenos, el endometrio se halla permanentemente en fase proliferativa y su descamación se realiza de forma irregular, sin la cadencia normal del ciclo menstrual; además, los ciclos menstruales suelen ser anovulatorios, lo que comporta esterilidad.

Además de las manifestaciones de hipergonadismo debidas a un exceso de secreción gonadal de la hormona propia de sexo del paciente afectado, hay que referirse a los síndromes de **hiperestrogenismo en el varón** (p. ej., tumor testicular de células de Sertoli, secretor de estrógenos) y de **hiperandrogenismo en la mujer** (p. ej., tumor ovárico secretor de andrógenos, ovarios poliquísticos). En el varón la presencia de estrógenos induce feminización: ginecomastia, atrofia de los genitales y distribución de tipo femenino del vello púbico. En la mujer el exceso de andrógenos da lugar a virilización (o desfeminización si se prefiere usar este término): hirsutismo, hipertrofia del clítoris, voz grave, aumento de la masa muscular y amenorrea.

El **comportamiento funcional del eje hipotálamo-hipófisis-gónada** en las diversas formas de hipergonadismo se expresa en la figura 44-5:

- En todas ellas se elevan los niveles plasmáticos basales de testosterona o estradiol.
- En el hipergonadismo primario el exceso de hormonas gonadales inhibe la hipófisis y, por tanto, disminuyen la producción y los niveles de gonadotropinas en el plasma, pero no por ello se modifica la secreción gonadal de hormonas ya que, por tener un origen tumoral, es autónoma.
- Mientras que en el hipergonadismo secundario de origen hipofisario aumentan las gonadotropinas y las hormonas gonadales, el de origen ectópico se comporta funcionalmente como un hipergonadismo primario, pero los niveles plasmáticos de gonadotropinas se hallan elevados porque proceden del tumor.



PUNTOS CLAVE

- El sexo cromosómico lo determinan el tipo de cromosomas sexuales (sexo cromosómico masculino: 46XY; sexo cromosómico femenino: 46XX). Son ejemplos de sus trastornos el síndrome de Turner (45X), de Klinefelter (47XXY) y el hermafroditismo.
- El sexo gonadal se establece en el momento en que la gónada indiferenciada del embrión se convierte en testículo (sexo gonadal masculino) debido a la presencia en sus células de un cromosoma Y, o en ovario (sexo gonadal femenino) por la presencia de dos cromosomas X y la carencia del cromosoma Y. Un ejemplo de sus trastornos es la disgenesia gonadal pura.
- El sexo fenotípico lo establecen los caracteres sexuales primarios (órganos genitales internos y externos), que en el embrión masculino están vinculados a la función hormonal testicular y en el femenino a la ausencia de testosterona.
- La adquisición de caracteres sexuales primarios masculinos se denomina virilización, y la de caracteres sexuales primarios femeninos recibe el nombre de feminización.
- Hipogonadismo: situación clínica resultante de un defecto de la función que ejercen los andrógenos o los estrógenos sobre los tejidos. En el hipogonadismo masculino falla la secreción testicular de testosterona y se asocia con un defecto de la espermatogénesis; en el hipogonadismo femenino fracasa la secreción ovárica de estrógenos, con el consiguiente trastorno del ciclo menstrual. En el hipogonadismo prepuberal los caracteres sexuales primarios son infantiles, no llegan a desarrollarse los caracteres sexuales secundarios y existe infertilidad.
- Hipergonadismo: situación clínica resultante de un exceso de la función que ejercen las hormonas masculinas o femeninas sobre los tejidos. En el hipergonadismo prepuberal aparecen precozmente los cambios fenotípicos propios de la pubertad masculina o femenina; se acompañan o no de espermatogénesis y de ciclo menstrual ovulador (pubertad precoz o pseudopubertad precoz, respectivamente).

www.siempre-medicina.com



PATOLOGÍA DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS. PATOLOGÍA DEL CRECIMIENTO

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS ANTERIOR

DEFECTO DE FUNCIÓN HORMONAL: HIPOPITUITARISMO

Manifestaciones

EXCESO DE FUNCIÓN HORMONAL: HIPERPITUITARISMO

HIPERFUNCIÓN SOMATOTROPA: HIPERSOMATOTROPISMO

Manifestaciones

HIPERFUNCIÓN DE PROLACTINA: HIPERPROLACTINEMIA

Manifestaciones

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS POSTERIOR

DEFECTO DE ADH: DIABETES INSÍPIDA

Manifestaciones

EXCESO DE ADH: SECRECIÓN INAPROPIADA DE ADH

Manifestaciones

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DEL CRECIMIENTO

TALLA BAJA

Talla baja de significado patológico

TALLA EXCESIVA

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS ANTERIOR

En los capítulos previos, dedicados al estudio de la patología de las glándulas endocrinas hipofisodependientes (glándula tiroides, corteza suprarrenal y gónadas), ya han sido descritas las **pruebas funcionales** que evalúan tanto su función secretora como el comportamiento del eje hipotálamo-hipófisis-glándula hipofisodependiente. Resta considerar aquí las determinaciones indicadas para el estudio de las funciones secretoras de hormona del crecimiento (GH) o somatotropina (fig. 45-1) y de prolactina (fig. 45-2):

- *Concentraciones plasmáticas de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y de GH:* es preferible la determinación de IGF-1, ya que los valores plasmáticos basales de GH son variables porque su secreción hipofisaria es intermitente y depende, asimismo, de circunstancias tales como el estrés, ejercicio físico, hipoglucemia, etc., que tienden a aumentarla.
- *Estimulación e inhibición de la secreción de GH:* se mide la concentración en el plasma de GH tras estimular su secreción hipofisaria provocando una hipoglucemia con la administración de insulina, e inhibiéndola con una sobrecarga oral de glucosa.
- *Concentración plasmática de prolactina.*

Los **estudios morfológicos** apropiados para identificar lesiones del eje hipotálamo-hipófisis anterior son la resonancia magnética y la tomografía computarizada.

DEFECTO DE FUNCIÓN HORMONAL: HIPOPITUITARISMO

Lo más frecuente es el fallo de la secreción de todas las hormonas de la hipófisis anterior (**panhipopituitarismo**). Generalmente es debido a trastornos de la propia hipófisis, y es menos habitual la existencia de una le-

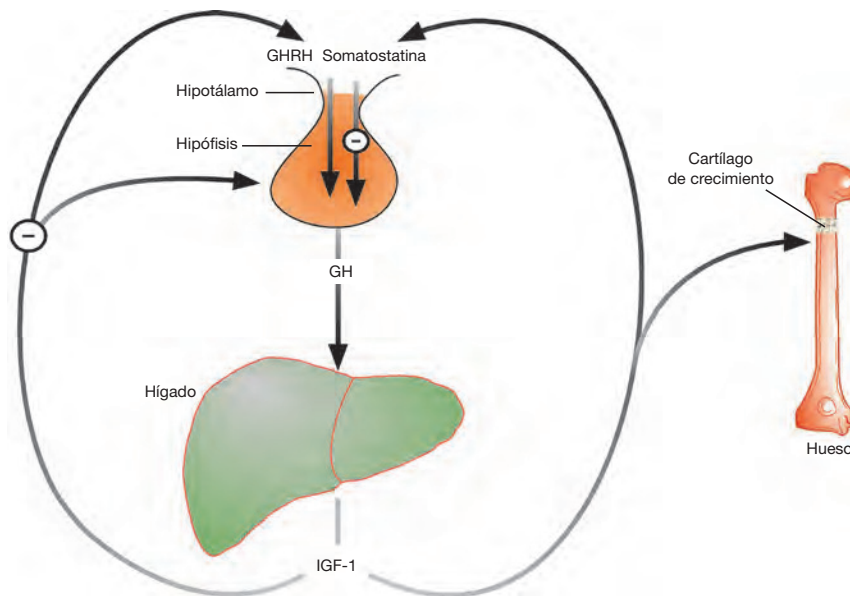


Figura 45-1 Regulación de la función secretora de hormona del crecimiento (GH) o somatotropina. La GH promueve el crecimiento longitudinal de los huesos a partir del cartílago epifisario, y el crecimiento de vísceras y tejidos blandos. Actúa a través de factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), especialmente el IGF-1 (antigua somatomedina C), cuya síntesis hepática es estimulada por la GH. La secreción hipofisaria de GH está regulada por influencias hipotálamicas de signo contrario: la hormona liberadora de GH (GHRH) estimula la producción de GH, mientras que la somatostatina la inhibe. Asimismo, el IGF-1 inhibe la liberación de GH, actuando directamente sobre la hipófisis o de, forma indirecta, frenando en el hipotálamo la secreción de GHRH y estimulando la síntesis de somatostatina.

www.siempre-medicina.com

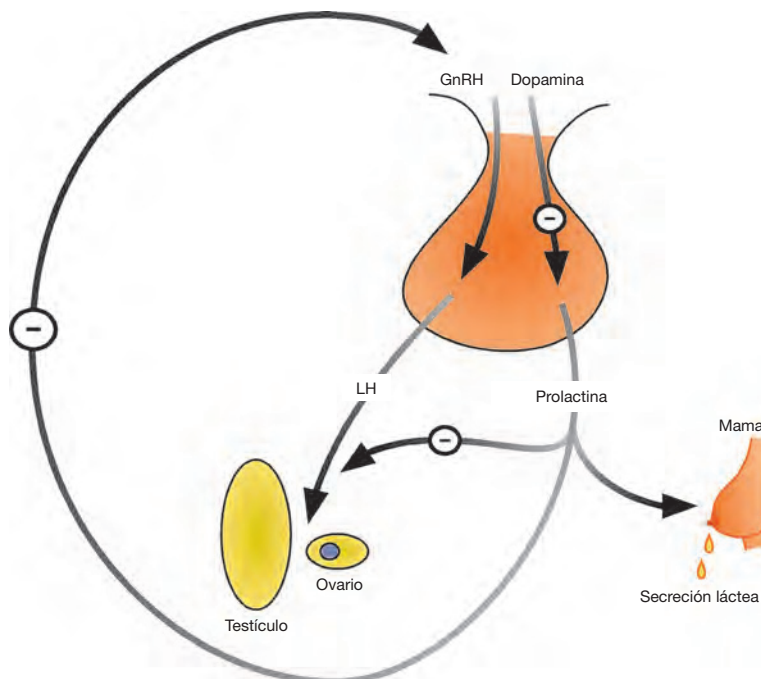


Figura 45-2 Regulación de la función secretora de prolactina. La prolactina estimula la secreción láctea, preparando la mama para la lactancia. La regulación hipotálamica de la secreción hipofisaria de prolactina es prioritariamente de signo negativo y la ejerce la dopamina; también provoca secreción de prolactina el estímulo del pezón mediante la succión. La prolactina actúa sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gónada inhibiendo la liberación hipotálamica de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y bloqueando la acción de la hormona luteotropa (LH) sobre el testículo y el ovario.

sión hipotalámica que altere la producción de los factores reguladores de la secreción hipofisaria. Son ejemplos de causas que afectan a la hipófisis anterior los tumores, la radiación hipofisaria, alteraciones autoinmunes y necrosis hipofisaria por isquemia o *síndrome de Sheehan* (su descripción original se refería concretamente a una necrosis isquémica de la hipófisis por hipotensión arterial debida a una hemorragia masiva durante el parto). La secreción de GH y gonadotropinas suele ser la que primero se altera; las deficiencias más tardías son generalmente las de TSH y ACTH.

MANIFESTACIONES

Las más relevantes expresan la deficiencia de hormonas tiroideas, glucocorticoides y hormonas gonadales masculinas o femeninas, ya expuestas en capítulos precedentes. Por lo que se refiere al resto de manifestaciones del hipopituitarismo, interesa tener en cuenta los aspectos siguientes:

- Ha sido tradicional indicar que el déficit de GH únicamente tiene traducción clínica cuando incide en la infancia, con el consiguiente *defecto de crecimiento* (v. más adelante Talla baja); sin embargo, en la actualidad se considera que el déficit de GH en el adulto es un factor de riesgo cardiovascular y, asimismo, puede asociarse con una disminución de la sensación de bienestar, menor vitalidad y energía, depresión y ansiedad.
- En el panhipopituitarismo el defecto de secreción de prolactina puede manifestarse por una falta de producción de leche (*agalactia*). No obstante, cuando la causa de la hiposecreción reside en el hipotálamo la hipófisis deja de recibir el influjo negativo de la dopamina sobre la secreción de prolactina, y por ello ésta aumenta; las consecuencias se verán más adelante al referirse a la *hiperprolactinemia*.
- Una lesión expansiva determinante de hipopituitarismo puede llegar a comprimir estructuras adyacentes, originando cefalea por estiramiento de las meninges y de los vasos, *alteraciones visuales* (p. ej., hemianopsia bitemporal por compresión del quiasma óptico) o *paresia de pares craneales oculomotores* debida a la compresión del seno cavernoso, por donde discurren.

El **comportamiento funcional del eje hipotálamo-hipófisis-glándula hipofisodependiente** en el panhipopituitarismo es el que ha sido expuesto al estudiar el hipotiroidismo secundario y terciario, la hipofunción corticosuprarrenal secundaria y el hipogonadismo secundario y terciario. Con respecto a las otras hormonas hipofisarias:

- El defecto secretor de GH se pone de manifiesto al constatar bajas concentraciones plasmáticas de

GH y de IGF-1 y, sobre todo, la persistencia del descenso de GH en sangre cuando se provoca una hipoglucemia.

- Dado que la secreción de prolactina puede ser baja o alta, los niveles plasmáticos de la hormona presentarán las mismas variaciones.

EXCESO DE FUNCIÓN HORMONAL: HIPERPITUITARISMO

En capítulos previos ya se han descrito las manifestaciones clínicas y el comportamiento del eje hipotálamo-hipófisis-glándula endocrina hipofisodependiente en las hiperfunciones secretoras secundarias (producción excesiva de TSH, ACTH y gonadotropinas) y terciarias (exceso de producción de factores hipotalámicos). Por otra parte, también hemos visto cómo, en virtud de mecanismos de retroalimentación negativa, la insuficiencia funcional de cada una de las glándulas hipofisodependientes promueve una mayor secreción de las correspondientes hormonas hipofisarias y, generalmente, de las liberadoras hipotalámicas. Sólo procede, por tanto, considerar en este apartado la hiperfunción somatotropa (hipersomatotropismo) y de prolactina (hiperprolactinismo, más corrientemente denominado hiperprolactinemia).

HIPERFUNCIÓN SOMATOTROPA: HIPERSOMATOTROPISMO

La causa más habitual de hipersomatotropismo es un adenoma hipofisario secretor de GH (a veces también produce prolactina). Es muy rara la hipersecreción hipofisaria de GH secundaria a un exceso de GHRH secretado en el hipotálamo o de procedencia ectópica (p. ej., tumores pancreáticos).

MANIFESTACIONES

Difieren según el momento en que se instaure la causa determinante del hipersomatotropismo. En el niño el exceso de GH actúa sobre los cartílagos de crecimiento y, como éstos aún no se han calcificado, se produce un incremento de la talla (*gigantismo hipofisario*), calificado de armónico porque se conservan las proporciones normales entre los diferentes segmentos corporales.

En el adulto el hipersomatotropismo da lugar a **acromegalia**, enfermedad denominada así porque lo más característico de la misma es un crecimiento excesivo especialmente de las partes acras. En esta situación, tanto los huesos planos como los largos crecen en anchura a partir del periostio, y no lo hacen en un sentido longitudinal porque los cartílagos de conjunción están ya calcificados y cerrados. También se produce un creci-

miento de tejidos blandos adyacentes al hueso y de otras estructuras. En consecuencia, las manifestaciones son:

- *Ensanchamiento de las manos y de los pies:* su aspecto recuerda al de una pala.
- *Cambios faciales:* hay una mayor prominencia de la mandíbula (prognatismo), los pómulos y los arcos ciliares; también crecen la nariz, los labios, las orejas y la lengua (macroglosia), y los dientes tienden a separarse (diastema), con la consiguiente maloclusión dentaria. Estos cambios se aprecian mejor si se contrastan con el aspecto facial del paciente en documentos gráficos previos.
- *Cambio del tono de la voz:* se vuelve más grave debido al aumento de las estructuras laríngeas y de los senos paranasales.
- *Crecimiento de vísceras:* es generalizado, aunque lo más relevante es la hipertrofia del miocardio.

En cuanto al **comportamiento funcional** del hipersomatotropismo, como la excesiva secreción hipofisaria es autónoma, los niveles plasmáticos de GH, altos en condiciones basales, seguirán siéndolo aunque se intente frenar la producción de dicha hormona administrando glucosa. También se eleva la concentración en el plasma de IGF-1. Un dato analítico y significativo del hipersomatotropismo es la hiperglucemia debida a la interferencia que induce el exceso de GH sobre la acción de la insulina.

HIPERFUNCIÓN DE PROLACTINA: HIPERPROLACTINEMIA

Se trata de la alteración hipotálamo-hipofisaria más frecuente en endocrinología. Entre sus causas, muy diversas, destacan:

- Adenoma hipofisario secretor exclusivo de prolactina (prolactinoma) o de prolactina y otra hormona, habitualmente GH.
- Fallo de la influencia hipotalámica inhibidora de la secreción de prolactina (fig. 45-2): se incluyen trastornos hipotalámicos que afectan a la producción de dopamina o que impiden su transporte hasta la hipófisis (síndrome de la «hipófisis desconectada», derivado de lesiones del tallo hipofisario, que une la hipófisis con el hipotálamo), así como la administración de medicamentos antidopaminérgicos.
- Exceso de influencias estimulantes de la secreción hipofisaria de prolactina, como ocurre, por ejemplo, en el hipotiroidismo primario (la hiperprolactinemia se debería a un aumento de la secreción hipotalámica de TRH) y cuando existen lesiones de la pared del tórax (p. ej., herpes zoster torácico), ya

que estimulan el pezón y esto activa el reflejo de succión.

MANIFESTACIONES

Las manifestaciones características de la hiperprolactinemia son dos: *a) galactorrea* (secreción láctea injustificada) debida al propio exceso de prolactina, y *b) hipogonadismo*, fundamentalmente como consecuencia del efecto inhibitorio de la prolactina sobre la liberación hipotalámica de GnRH. La concentración de prolactina en la sangre se halla elevada.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS POSTERIOR

Las **pruebas funcionales** más útiles para el estudio de la patología del eje hipotálamo-hipófisis posterior (fig. 45-3) son:

- *Prueba de deshidratación:* tras determinar la osmolalidad urinaria en condiciones basales, se somete al individuo a una privación hídrica; lo normal es que la deshidratación del espacio extracelular, y la consiguiente hiperosmolalidad plasmática, provoquen un aumento de la secreción de hormona antidiurética (ADH o vasopresina), que induce una reabsorción de agua en los túbulos colectores del riñón, con lo cual aumenta la osmolalidad urinaria con respecto a sus valores basales.
- *Prueba de la perfusión con suero salino hipertónico:* sus efectos son similares a los de la prueba anterior.

DEFECTO DE ADH: DIABETES INSÍPIDA

Hay que diferenciar dos modalidades:

- **Diabetes insípida central:** existe un déficit secretor hipofisario de ADH o una alteración del transporte de ADH desde el hipotálamo hasta la hipófisis posterior. Las lesiones exclusivamente hipofisarias, es decir, las que no afectan al hipotálamo ni a la porción alta del tallo hipofisario, no suelen producir deficiencia de ADH porque la hormona secretada en el hipotálamo puede seguir accediendo hasta la hipófisis posterior.

Las causas más habituales de diabetes insípida central son la cirugía de la región hipotálamo-hipofisaria y las lesiones del hipotálamo o de la parte alta del tallo hipofisario, como ocurre en el síndrome de la «hipófisis desconectada». A veces no llega a determinarse la causa de la diabetes insípida, aun-

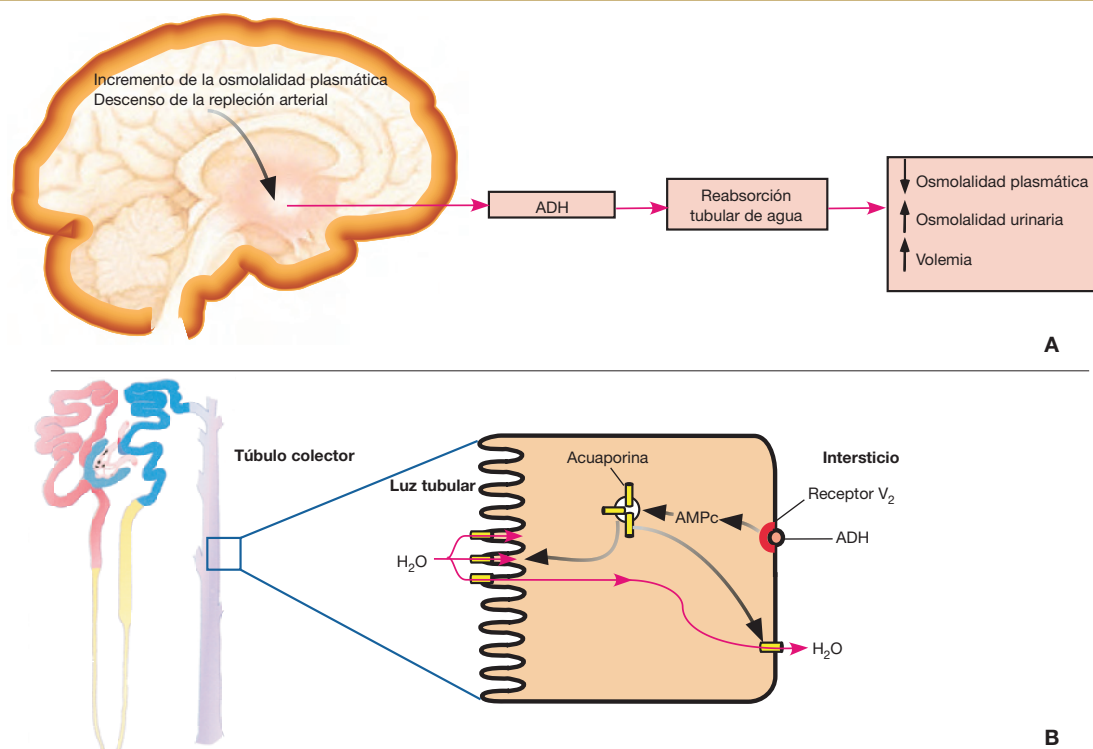


Figura 45-3 Regulación de la función secretora de hormona antidiurética (A) y mecanismo de acción en el túbulo colector (B). A) La acción fundamental de la hormona antidiurética (ADH o vasopresina) es la reabsorción de agua libre de solutos en los túbulos colectores renales. El aumento de la osmolaridad plasmática es captado por osmorreceptores hipotalámicos, provocando la síntesis de ADH en los núcleos supraóptico y paraventricular, desde los que accede a través de sus axones hasta la hipófisis posterior; la reabsorción renal de agua que induce la secreción de ADH tenderá a reducir la osmolaridad del plasma hasta normalizarla, al tiempo que aumenta la osmolaridad urinaria y la volemia. La regulación de la secreción de ADH por mecanismo no osmótico depende de la repleción arterial, de forma que un descenso de ésta estimula la secreción hormonal, tanto por cese de estímulos inhibidores de la misma procedentes de barorreceptores carotídeos como por acción del sistema nervioso simpático. B) La ADH se une a receptores V₂ acoplados a una proteína G de la región basolateral de la membrana de las células principales de los túbulos colectores; por la interacción entre ambos, se activa la enzima adenilciclase y se sintetiza AMPc que, actuando como segundo mensajero de la acción hormonal, provoca la emigración hacia la membrana apical de la célula de proteínas intracelulares llamadas acuaporinas, porque forman canales a través de los cuales se reabsorbe agua contenida en la luz tubular.

que en estos casos podrían existir condicionantes genéticos.

- **Diabetes insípida nefrogénica:** es una falta de respuesta a la acción de la ADH sobre los túbulos colectores renales. Aunque su causa pueden ser defectos genéticos de la síntesis de acuaporina o del receptor V₂ de la vasopresina, es más habitual que la diabetes insípida sea adquirida, como consecuencia de hipercalcemia o hipocaliemia, de la acción de ciertos medicamentos (p. ej., litio) o bien en el contexto de una nefropatía tubulointersticial, nefropatía obstructiva, insuficiencia renal crónica y en la fase poliúrica de la insuficiencia renal aguda.

MANIFESTACIONES

Tienen su origen en el fallo de reabsorción de agua en los túbulos colectores que conlleva el defecto de ADH, y son: a) *poliuria acuosa y nicturia*, con emisión de una

orina hipoosmolar; b) *deshidratación hipertónica* debida a la pérdida exclusiva de agua por la orina (v. cap. 52), y c) *polidipsia*, ya que la depleción del agua corporal aumenta notablemente la osmolaridad del plasma, y esto estimula el centro de la sed (el paciente tiene una preferencia llamativa por bebidas frías).

A diferencia de la diabetes insípida, en la que las alteraciones primarias son un defecto de la acción hormonal antidiurética, con la correspondiente poliuria, en el trastorno psiquiátrico denominado *dipsomanía* o *polidipsia psicógena* el individuo ingiere grandes cantidades de agua, lo que conduce a una hipoosmolaridad plasmática que inhibe la secreción de ADH, y ello es lo que origina secundariamente la poliuria.

El **comportamiento funcional** del defecto de ADH es el siguiente:

- En condiciones basales, tanto en la diabetes insípida central como en la nefrogénica la osmolaridad urina-

ria es baja, puesto que no actúa la ADH sobre los túbulos colectores.

- Con la prueba de deshidratación no se consigue corregir la hipoosmolalidad urinaria, ya que si bien la restricción de agua aumenta más aún la osmolalidad plasmática, este hecho no provoca la secreción de ADH en el caso de la diabetes insípida central, mientras que en la diabetes insípida nefrogénica, aunque sí se secreta ADH, los túbulos colectores son insensibles a su acción y no se reabsorbe agua a ese nivel.
- Si al finalizar la prueba de deshidratación se administra vasopresina, en la diabetes insípida central se asistirá a un incremento de la osmolalidad urinaria debido a que la ADH exógena propicia la reabsorción acuosa en los túbulos colectores, pero en la diabetes insípida nefrogénica la osmolalidad de la orina seguirá siendo baja debido a la insensibilidad renal a la acción de la ADH.

EXCESO DE ADH: SECRECIÓN INAPROPIADA DE ADH

Se trata de una excesiva acción de ADH que no se modifica aunque cambien las condiciones osmóticas y no osmóticas presentes. Entre sus posibles causas, algunas actúan estimulando constantemente la secreción de ADH en los núcleos hipotalámicos (p. ej., meningitis, accidente vascular cerebral, traumatismo craneal y determinados fármacos, como la vincristina, ciclofosfamida, fenotiacinas); otras potencian los efectos de la ADH sobre los colectores renales (ciertos fármacos); y, finalmente, a veces se produce una secreción ectópica de ADH a partir de tejido neoplásico (especialmente el cáncer de pulmón) o inflamatorio (p. ej., tuberculosis pulmonar).

MANIFESTACIONES

La excesiva reabsorción tubular de agua debida al exceso de ADH conduce a un estado de *hiperhidratación hipotónica* que, como se razona en el capítulo 52, tiene las siguientes consecuencias: *a) expansión del volumen del espacio extracelular*, con *hiponatremia* por dilución e hipoosmolalidad plasmática, pero sin llegar a producir edema; *b) expansión del volumen del espacio intracelular*, con mayor expresividad y relevancia clínica en el encéfalo, en forma de hipertensión intracraneal, y *c) hipernatriuria* debida, entre otros motivos, a la acción del péptido auricular natriurético liberado al distenderse los mecanorreceptores de la pared de las aurículas por el exceso de volumen intravascular. La hipernatriuria y la mayor reabsorción tubular de agua condicionan una hiperosmolalidad urinaria y acentúan la hiponatremia. La asociación de hiponatremia e hiper-

natriuria es un hecho muy sugerente de secreción inapropiada de ADH.

Es obvio que la concentración plasmática de ADH se situará en unos niveles altos, a pesar de la hipoosmolalidad plasmática existente.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DEL CRECIMIENTO

Dado que la velocidad con que se desarrolla el proceso de crecimiento y la talla final alcanzada son muy variables, para evaluar sus posibles desviaciones de la normalidad es preciso confrontar la talla del individuo con estándares de referencia para cada edad y sexo. También es útil la determinación de la *edad ósea*, que se deduce de la evaluación radiológica de los núcleos de osificación endocondral y su comparación con patrones normales. Asimismo, están indicadas las pruebas, previamente descritas, que exploran las funciones somatotropa, tiroidea, corticosuprarrenal y gonadal.

TALLA BAJA

En la mayoría de los casos la talla baja carece de significado patológico y se trata, por tanto, de una variante de la talla normal o baja estatura idiopática; son ejemplos de esta circunstancia la talla baja familiar y el retraso constitucional del crecimiento (en esta circunstancia el proceso de modelación ósea es más lento de lo normal y los cambios puberales se retrasan, pero finalmente la talla se sitúa en los límites de la normalidad). Es probable que su origen sea multifactorial, destacando factores genéticos (herencia poligénica), influencias hormonales, etc.

TALLA BAJA DE SIGNIFICADO PATOLÓGICO

Sus causas se sistematizan como sigue:

- **Trastorno genético:** a la talla baja se asocian otras alteraciones fenotípicas; un ejemplo es el síndrome de Turner (v. cap. 44).
- **Alteración de factores permisivos:** bajo la denominación de factores permisivos, se incluyen las condiciones generales (aporte de nutrientes y de oxígeno a los tejidos, condiciones psicosociales, culturales y afectivas, etc.) necesarias para que pueda ejecutarse el proyecto genético (poligénico) que planifica el crecimiento. De ahí que la malnutrición tenga especial trascendencia en el crecimiento infantil; también influyen las enfermedades sistémicas crónicas de la infancia, especialmente el síndrome de maldiges-

tión-malabsorción, e incluso las condiciones familiares o sociales adversas durante esa etapa de la vida.

- **Alteración de factores ejecutores:** se refiere a defectos de factores que actúan sobre el cartílago de crecimiento, ejecutando instrucciones específicas para el crecimiento codificadas en el genoma. Entre estos trastornos destaca el *defecto de GH* instaurado durante el proceso de crecimiento, cuya causa puede ser: *a)* hiposecreción hipotalámica de GHRH (talla baja de origen hipotalámico); *b)* déficit de secreción hipofisaria de GH o síntesis de GH biológicamente inactiva (talla baja de origen hipofisario), y *c)* resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la GH o del IGF-1 (p. ej., en el síndrome de Laron existe un defecto del receptor tisular de GH). Además del defecto de crecimiento, la falta de acción lipolítica de la GH propicia la acumulación de tejido adiposo en la cara y el tronco, lo que confiere al niño un aspecto de «querubín». Otros posibles trastornos hormonales causantes de talla baja son el hipotiroidismo infantil (cretinismo), el síndrome de Cushing instaurado en la infancia y el hipergonadismo prepuberal.
- **Defecto del cartílago de crecimiento:** el paradigma son las condrodisplasias epifisarias (p. ej., acondro-

plasia), alteraciones congénitas del cartílago de crecimiento; también producen talla baja agresiones de naturaleza infecciosa, tóxica o carencial ejercidas sobre dicha estructura.

Las displasias y otras lesiones del cartílago de crecimiento se manifiestan por una *talla baja desproporcionada*, denominada así porque las extremidades son relativamente cortas en comparación con la longitud del tronco. Por el contrario, la *talla baja proporcionada*, en la cual se mantienen las proporciones adecuadas entre los segmentos corporales, es lo habitual en el resto de los trastornos del crecimiento

TALLA EXCESIVA

El crecimiento excesivo es un problema mucho menos frecuente que la talla baja. Junto a las situaciones que constituyen variantes de la normalidad (p. ej., la talla alta familiar y la aceleración temporal del crecimiento), existen hipercrecimientos patológicos por alteración de diversos factores ya mencionados, entre los que destacan el gigantismo hipofisario (hipersomatotropo) y el que se asocia con hipogonadismo prepuberal.

www.siempre-medicina.com

PUNTOS CLAVE

- La GH o somatotropina actúa a través de factores de crecimiento similares a la insulina (IGF). El sistema GH/IGF-1 promueve el crecimiento longitudinal de los huesos, el crecimiento de las vísceras y los tejidos blandos, y tiene acción hipergluceante. El IGF-1 inhibe la secreción hipofisaria de GH a través de un mecanismo de retroalimentación negativa.
- La prolactina estimula la secreción láctea, inhibe la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas y bloquea la acción de la hormona luteotropa sobre las gónadas. La dopamina inhibe la secreción de prolactina.
- Panhipopituitarismo: fallo de la secreción de todas las hormonas de la hipófisis anterior, generalmente por un trastorno de la propia hipófisis; primero se altera la secreción de GH y gonadotropinas; las deficiencias más tardías son las de TSH y ACTH. Las principales manifestaciones están producidas por deficiencia de glucocorticoides, hormonas tiroideas y hormonas gonadales.
- El defecto de función somatotropa instaurado en la infancia produce un trastorno del crecimiento. El exceso de función somatotropa en el adulto es la causa de la acromegalia, caracterizada por el crecimiento excesivo de las partes acras.
- La alteración hipotálamo-hipofisaria más frecuente es la hiperprolactinemia o exceso de función de la prolactina, que se manifiesta por galactorrea e hipogonadismo.
- Las masas ocupantes de espacio que producen disfunción hipotálamo-hipofisaria también pueden comprimir las estructuras adyacentes, lo que se manifiesta por cefalea, alteraciones del campo visual y paresia de los pares oculomotores.
- La secreción de ADH está regulada por mecanismos osmóticos (el aumento de la osmolalidad estimula su secreción y el descenso la inhibe) y no osmóticos (la disminución de la repleción arterial promueve la producción de ADH).
- Diabetes insípida: defecto de acción de ADH. Puede ser central (defecto de secreción/transporte de ADH en el sistema hipotálamo-hipófisis) o nefrogénica (falta de respuesta de los colectores renales). Las manifestaciones típicas son poliuria, polidipsia y deshidratación hipertónica.
- Secreción inapropiada de ADH: exceso de producción de esta hormona, no relacionado con las condiciones osmóticas y no osmóticas presentes. Las manifestaciones fundamentales son: expansión del espacio extracelular, hiponatremia, expansión del espacio intracelular e hipernatriuria.

PATOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES Y DEL METABOLISMO DEL CALCIO, FÓSFORO Y MAGNESIO

CAPÍTULO

46

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS
DEFECTO DE FUNCIÓN HORMONAL: HIPOPARATIROIDISMO
EXCESO DE FUNCIÓN HORMONAL: HIPERPARATIROIDISMO
Hiperparatiroidismo primario Hiperparatiroidismo secundario
HIPOCALCEMIA
HIPERCALCEMIA
HIPOFOSFATEMIA
HIPERFOSFATEMIA
HIPOMAGNESEMIA
HIPERMAGNESEMIA

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Dada la estrecha relación existente entre la patología de las paratiroides y la del calcio, fosfato y magnesio (fig. 46-1), se exponen conjuntamente las **pruebas de laboratorio** útiles para su estudio:

- *Concentración sérica de calcio total* (valor normal: 8-10,5 mg/dl): esta determinación es más habitual que la de calcio iónico libre en la sangre (50% del calcio circulante total), técnicamente compleja. Como el 40% del calcio sérico total está unido a la albúmina, las modificaciones de la albuminemia se traducen por cambios de la calcemia total sin que por ello varíe la concentración sérica de calcio iónico libre. Por ello

debe corregirse el valor de la calcemia total teniendo en cuenta la concentración sérica de albúmina; una corrección sencilla es añadir o sustraer 0,8 mg/dl a la calcemia por cada gramo/dl que descienda o aumente, respectivamente, la albuminemia, a partir de una concentración de referencia de 4 g/dl de albúmina.

- *Concentración sérica de fosfato sérico* (valor normal: 2,5-4,5 mg/dl) (aunque el fósforo en la sangre se encuentra en forma de iones fosfato, en realidad lo que se mide en el laboratorio es el fósforo inorgánico).
- *Concentración sérica de magnesio* (valor normal: 1,7-2,3 mg/dl).
- *Contenido de calcio en la orina de 24 h* (valor normal: inferior a 300 mg/24 h).
- *Contenido de fosfato en la orina*: como está muy influenciado por la cantidad de fosfato ingerido, es preferible valorar la *reabsorción tubular de fosfato*, calculada mediante una sencilla fórmula que relaciona la fosfatemia y la fosfaturia.
- *Concentración sérica de hormona paratiroidea o PTH*: para interpretar los resultados es preciso conocer al mismo tiempo el valor de la calcemia. Con objeto de conocer la actividad de la PTH en sus órganos diana, se mide en la orina el llamado AMPc nefrogénico, que es el que se produce en el túbulo proximal en respuesta a la acción de la PTH.
- *Concentración sérica de 25-hidroxicolecalciferol o 25(OH)D₃*, metabolito de la vitamina D.

Junto a las citadas pruebas, hay que incluir los marcadores de remodelación ósea y las técnicas de diagnóstico por imagen que se citan en el capítulo dedicado a la patología del hueso (v. cap. 39).

DEFECTO DE FUNCIÓN HORMONAL: HIPOPARATIROIDISMO

Es la situación clínica condicionada por el defecto de la función que ejerce la PTH en sus órganos diana. Su origen habitual es un trastorno secretor de las glándulas

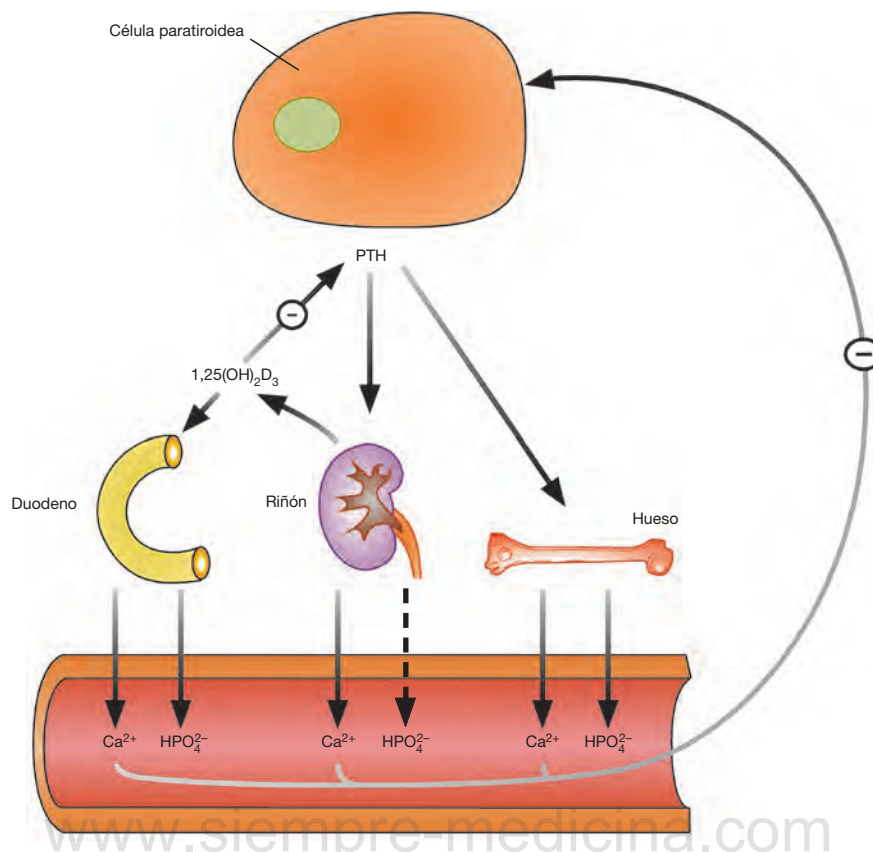


Figura 46-1

Eje paratiroideo: interrelaciones entre paratohormona, calcemia y fosfatemia. La hormona paratiroidea o paratohormona (PTH), aumenta la calcemia al incrementar tanto la resorción ósea, por activación de los osteoclastos, como la reabsorción tubular del calcio, y al activar la enzima 1 α -hidroxilasa renal, que transforma el 25-hidroxicoalciferol o 25(OH)D₃, en calcitriol o 1,25(OH)₂D₃, metabolito de la vitamina D que promueve la absorción intestinal de calcio. La PTH desciende la fosfatemia como resultado neto final de sus efectos hiperfosfatemiantes: liberación ósea de fosfato por aumento de la resorción, y aumento de la reabsorción intestinal de fosfato por acción del 1,25(OH)₂D₃; e hipofosfatemiantes: inhibición de la reabsorción tubular de fosfato y consiguiente aumento de la fosfaturia. El principal control de la secreción de PTH lo ejerce la calcemia, y más exactamente la concentración de calcio iónico libre en el suero, actuando mediante un mecanismo de retroalimentación negativa. El calcitriol regula la secreción de PTH actuando directamente sobre las paratiroides mediante un sistema de retroalimentación negativa, o bien indirectamente, por su contribución al metabolismo del calcio. El incremento de la fosfatemia promueve la secreción de PTH; la hipomagnesemia intensa bloquea la secreción de PTH y, probablemente, también crea una resistencia a la acción periférica de dicha hormona (acciones no representadas en la figura).

paratiroides, cuya causa más común es la extirpación quirúrgica de las mismas o el daño glandular accidental en el curso de intervenciones quirúrgicas del cuello. Otras posibilidades son la ausencia congénita de las glándulas paratiroides (en el síndrome de Di George se asocia con aplasia del timo, v. cap. 4), la hipomagnesemia intensa, que bloquea la secreción de PTH, y el hipoparatiroidismo de naturaleza autoinmune, ocasionalmente presente en el contexto de un síndrome pluriglandular autoinmune de tipo 1. Además del hipoparatiroidismo por defecto secretor de PTH, existe una infrecuente resistencia celular a la acción de la PTH sobre los órganos diana que recibe la denominación de **pseudohipoparatiroidismo**. Su causa puede ser: a) un defecto de la proteína G que debe estar acoplada al receptor de PTH, por lo que al faltar la interacción entre ambos no se sintetiza el

segundo mensajero de la acción hormonal, el AMPc, y b) un trastorno localizado más allá de la producción de AMPc en la cascada de señalización intracelular.

Manifestaciones

La principal consecuencia del hipoparatiroidismo es una **hipocalcemia** por disminución del aporte de calcio a la sangre desde el hueso, el riñón y el intestino (más adelante se referirán las repercusiones clínicas propias del descenso de la calcemia). Curiosamente se detecta **hipocalciuria** ya que, si bien la reabsorción tubular de calcio está disminuida (lo que elevaría la calciuria), es relativamente mayor el descenso de la cantidad de calcio filtrada en el glomérulo a causa de la hipocalcemia. El déficit de PTH también supone una mayor reabsor-

ción tubular de fosfato, con la consiguiente *hiperfosfatemia e hipofosfatemia*. Obviamente se detectará un *descenso de la concentración sérica de PTH*.

En el pseudohipoparatiroidismo la falta de la acción de la PTH sobre los tejidos diana se traduce por hipocalcemia e hiperfosfatemia pero, a diferencia del hipoparatiroidismo genuino, la PTH sérica está elevada como consecuencia del estímulo que ejerce la hipocalcemia sobre las glándulas paratiroides, que se conservan indemnes. Las determinaciones del AMPc nefrogénico y de la fosfatemia tras la administración de PTH son útiles para caracterizar la causa concreta de pseudohipoparatiroidismo: si se trata de un defecto de la proteína G, no aumentarán en orina ni el AMPc ni el fosfato, mientras que si el defecto es posterior a la síntesis de AMPc, la fosfatemia será baja pero se elevará el AMPc urinario.

EXCESO DE FUNCIÓN HORMONAL: HIPERPARATIROIDISMO

Es el estado derivado de una excesiva exposición a la PTH de los órganos diana de la hormona. Se distinguen dos modalidades: hiperparatiroidismo primario y secundario.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Existe un aumento de secreción de PTH debido a una alteración de las propias glándulas paratiroides; puede tratarse de un tumor secretor de PTH, sobre todo adenoma, o de una hiperplasia paratiroidea.

El hiperparatiroidismo primario a veces se asocia con una hiperfunción de origen tumoral en otras glándulas endocrinas, lo que recibe la denominación de *síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN)*. En el MEN de tipo 1 el hiperparatiroidismo se presenta conjuntamente con adenomas de la hipófisis (generalmente secretor de prolactina) y del páncreas (sobre todo productor de gastrina, originando un síndrome de Zollinger-Ellison). En el MEN tipo 2A hay una asociación de hiperparatiroidismo con feocromocitoma secretor de catecolaminas y carcinoma medular de tiroides secretor de calcitonina.

Manifestaciones

Las manifestaciones del hiperparatiroidismo primario se resumen como sigue:

- **Hipercalcemia:** es lo más relevante y traduce el hiperflujo de calcio a la sangre desde el hueso, el túbulo renal y la luz del intestino. Aunque la reabsorción tubular de calcio está elevada, la cuantía de calcio filtrado como consecuencia de la hipercalcemia es relativamente superior a la de calcio reabsorbido por

efecto directo de la PTH sobre el túbulo renal; por ello finalmente se produce *hipercalcemia*. La hipercalcemia puede determinar una serie de signos y síntomas que se describen más adelante o ser asintomática; y de hecho, en la práctica, la sospecha de hiperparatiroidismo suele plantearse cuando se detecta de forma casual una elevación de la calcemia.

- **Hipofosfatemia e hiperfosfatemia:** es consecuencia de la inhibición de la reabsorción tubular de fosfato.
- **Aumento de la concentración sérica de PTH:** a pesar del freno que impone la hipercalcemia, la secreción tumoral (autónoma) paratiroidea mantiene elevado el nivel circulante de PTH.
- **Trastornos de la remodelación ósea:** incluyen *osteoporosis por recambio óseo alto*, a causa de la activación osteoclástica, y *osteítis fibrosa quística*, la lesión ósea más clásica de hiperparatiroidismo, pero que en la actualidad se observa infrecuentemente porque la detección y tratamiento precoces del trastorno hormonal impiden su desarrollo. En la osteítis fibrosa quística la mayor resorción ósea vinculada al exceso de PTH se asocia con una falta de respuesta osteoblástica. Esto da lugar a la aparición de espacios carentes de tejido óseo (p. ej., en falanges y metacarpianos, extremos de huesos largos), inmediatamente por debajo del periostio (resorción subperióstica) o en el seno del propio hueso, donde se forman cavidades que se rellenan de líquido (auténticos quistes) o tejido fibroso (seudoquistes). Nótese lo incorrecto del término osteítis porque las lesiones no son de naturaleza inflamatoria.

HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

En esta situación se estimula la secreción de PTH por un descenso mantenido de la calcemia; el hiperparatiroidismo secundario se observa en la insuficiencia renal crónica (v. fig. 33-6) y en el déficit de vitamina D. La hipersecreción de PTH determina un incremento de la calcemia, llegando a normalizarla e incluso a elevarla, pero a costa de aumentar la actividad osteoclástica, cuyas consecuencias ya han sido referidas en el epígrafe anterior. La calcemia es variable.

En situaciones de hipocalcemia crónica aún cabe la posibilidad de que el aumento de secreción de PTH pase de ser un hecho compensador del descenso de la calcemia a reflejar la existencia de una hiperfunción paratiroidea autónoma genuina (con el tiempo puede desarrollarse un adenoma paratiroideo), como lo demuestra la persistencia del hiperparatiroidismo aunque se corrija la causa determinante de la hipocalcemia (p. ej., trasplante de riñón en paciente con insuficiencia renal crónica). Es el llamado **hiperparatiroidismo terciario**, cuyo comportamiento clínico y funcional es similar al del hiperparatiroidismo primario.

HIPOCALCEMIA

Se habla de hipocalcemia cuando la concentración sérica de calcio total, corregida con respecto a la albuminemia, es inferior a 8,5 mg/dl. Si se tienen en cuenta los factores fundamentales que influyen en el balance de calcio intravascular (fig. 46-1), se deduce que la hipocalcemia obedezca a uno de los dos mecanismos siguientes (tabla 46-1):

- **Descenso del ingreso de calcio en el espacio intravascular**, desde el intestino o el hueso: sus causas son el síndrome de malabsorción, el hipoparatiroidismo y el seudohipoparatiroidismo, y el déficit de vitamina D o la resistencia a la acción periférica de la citada vitamina. La falta de aporte de calcio con la dieta no origina generalmente hipocalcemia.
- **Pérdida de calcio intravascular**: aunque no se conoce totalmente la génesis de la hipocalcemia en la pancreatitis aguda, es probable que uno de sus mecanismos sea el secuestro de calcio en la grasa del abdomen y del páncreas, donde forma jabones con los ácidos grasos liberados por acción de las enzimas pancreáticas. La hiperfosfatemia propicia el desarrollo de hipocalcemia porque aumenta el producto calcio \times fosfato, lo que da lugar a la formación de complejos fosfocálcicos que precipitan en los tejidos blandos, consumiéndose allí una parte del calcio circulante.

Al extirpar las glándulas paratiroides en pacientes con hiperparatiroidismo y lesiones óseas graves, cesa bruscamente la activación osteoclástica vinculada a la PTH; en esas condiciones se intensifica la actividad osteoblástica, lo cual se acompaña de una salida de calcio extracelular en dirección al hueso, a fin de remineralizarlo (*síndrome del «hueso hambriento»*), lo que origina la consiguiente hipocalcemia.

Manifestaciones

Aparte de la repercusión de la hipocalcemia mantenida sobre la función paratiroidea (hiperparatiroidismo secundario), el descenso de calcio iónico hace que la

apertura de los canales rápidos de sodio de la membrana celular, fenómeno determinante del potencial de acción transmembrana, se produzca con un potencial umbral más bajo de lo normal, o lo que es lo mismo: que el potencial umbral se acerque al potencial de reposo transmembrana (*v. cap-e*). Esto supone un **aumento de la excitabilidad neuromuscular** que facilita la generación y la conducción de los impulsos nerviosos. Es interesante señalar que en la alcalosis aumenta la afinidad de las proteínas plasmáticas por el calcio iónico libre, y por eso disminuyen los niveles circulantes de éste; la consecuencia también es una hiperexcitabilidad neuromuscular, aunque sea normal el calcio contenido en el espacio extracelular, y por tanto, el calcio sérico total.

La expresión característica de la hiperexcitabilidad neuromuscular por hipocalcemia se denomina **tetania**, y comprende:

- *Parestesias* (sensación de hormigueo): se localizan en las manos y los pies y alrededor de la boca; es el síntoma más precoz de tetania.
- *Espasmo carpopedal*: contracción sostenida (espasmo) de los músculos de las extremidades superiores e inferiores; las superiores adoptan una postura que se ha denominado «mano de comadrón» (pulgar en aducción, resto de los dedos aproximados entre sí con flexión de articulaciones metacarpofalángicas y extensión de las interfalángicas, además de flexión de la muñeca y del codo), y en las inferiores se observa una flexión plantar del pie. A veces la contracción muscular se generaliza en forma de convulsiones.
- *Crisis epiléptica* (*v. cap. 64*).

Si el grado de hiperexcitabilidad neuromuscular no llega a provocar manifestaciones espontáneas de tetania, estado que se conoce como **tetania latente**, se recurre a una serie de maniobras que pueden ponerla en evidencia. Así, al estimular el nervio facial percutiendo por delante del pabellón auricular, se contraen los músculos de la hemicara correspondiente (*signo de Chvostek*). Otra maniobra consiste en provocar la aparición del espasmo carpal insuflando en el brazo el manguito de un esfigmomanómetro por encima de la presión sistólica durante 3 min (*signo de Trousseau*).

Otras posibles repercusiones de la hipocalcemia son el *alargamiento del intervalo QT* del ECG a expensas del segmento ST (debido a la prolongación de la fase 2 del potencial de acción transmembrana, *v. fig. 27-9*), arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca (la hipocalcemia muy intensa reduce la contractilidad miocárdica), cataratas, trastornos de la dentición infantil (hipocalcemia crónica) y cuadros extrapiramidales asociados, aunque no siempre, con calcificaciones de los ganglios basales.

Tabla 46-1. Causas de hipocalcemia

Disminución del ingreso de calcio
Malabsorción
Hipoparatiroidismo
Seudohipoparatiroidismo
Déficit de vitamina D
Resistencia a la vitamina D
Pérdida de calcio intravascular
Pancreatitis aguda
Hiperfosfatemia
Síndrome del hueso hambriento

HIPERCALCEMIA

Se define como la concentración sérica de calcio superior a 10,5 mg/dl, una vez corregida la calcemia de acuerdo con la concentración sérica de albúmina.

El origen de la hipercalcemia (tabla 46-2) son flujos de calcio en un sentido opuesto al que propicia hipocalcemia:

- **Aumento del ingreso de calcio en el espacio intravascular**, procedente sobre todo del hueso: sus causas más significativas son el hiperparatiroidismo primario y ciertos tumores (especialmente el cáncer de mama, de pulmón y el mieloma múltiple) que incrementan la liberación ósea de calcio (hipercalcemia maligna). En el contexto de una neoplasia, la hipercalcemia puede obedecer a tres mecanismos fundamentales: *a)* metástasis óseas que liberan localmente citoquinas activadoras de los osteoclastos (IL-1, IL-6, TNF α , TNF β y factor transformador de crecimiento α), con la consiguiente resorción de hueso y osteólisis; *b)* liberación por el tumor de una proteína relacionada con la PTH (PTHrP), que presenta homología estructural con la PTH y, por ello, reproduce sus acciones, y *c)* síntesis de calcitriol, que a concentraciones altas tiene una acción resortiva ósea (este mecanismo es habitual en los linfomas). Otros posibles orígenes son la hiperproducción de calcitriol en enfermedades granulomatosas (sarcoidosis) o el incremento del recambio óseo inducido por hipertiroidismo.
- **Disminución de la salida de calcio intravascular**: por ejemplo, la inmovilización prolongada supone una ausencia del estímulo mecánico favorecedor de la formación ósea, disminuyendo así el consumo de calcio para tal fin.

Manifestaciones

La hipercalcemia puede ser asintomática (de hecho, es muy habitual su detección casual con motivo de una determinación rutinaria de electrolitos en la sangre) o cursar con diversas manifestaciones, que dependen no sólo de su intensidad, sino también de la velocidad con la que se instaura la elevación de la calcemia.

Tabla 46-2. Causas de hipercalcemia

Aumento del ingreso de calcio

Hiperparatiroidismo primario
Tumores
Enfermedades granulomatosas
Hipertiroidismo

Disminución de la salida de calcio intravascular

Inmovilización prolongada

Se desglosan de acuerdo con sus mecanismos respectivos:

- **Disminución de la excitabilidad neuromuscular**: es consecuencia del alejamiento del potencial de reposo transmembrana con respecto al potencial umbral (*v. cap.-e*), lo que hace más difícil la generación y transmisión de los impulsos nerviosos. Sus consecuencias clínicas son de tres tipos: *a)* neurológicas y musculares, tales como *depresión del nivel de conciencia* y *debilidad muscular generalizada*; *b)* digestivas, consistentes en *estreñimiento*, náuseas, vómitos y anorexia, y *c)* cardíacas, que incluyen una depresión del automatismo y la conducción, lo que propicia el desarrollo de *arritmias cardíacas* (ritmos lentos y bloqueos); una vez desencadenado el potencial de acción transmembrana del músculo cardíaco, el excesivo aporte de calcio al miocardio disminuye la duración de la fase 2 y esto se traduce en un *acortamiento del intervalo QT* a expensas del segmento ST.
- **Alteración de la función renal**: la hipercalcemia determina resistencia a la acción de la hormona antidiurética (*diabetes insípida nefrogénica*), que se manifiesta por poliuria acuosa y polidipsia. El exceso de calcio en la sangre condiciona también una mayor filtración glomerular del mismo y un aumento de su excreción renal; cuando la hipercalcemia es crónica, la hipercalcemia mantenida puede dar lugar a la formación de cálculos en las vías urinarias (*litiasis cálcica*). Sin embargo, la hipercalcemia de instauración brusca provoca una disminución aguda del filtrado glomerular (*insuficiencia renal aguda*), posiblemente por vasoconstricción de la arteriola aferente.
- **Incremento del producto calcio x fosfato**: promueve el desarrollo de *calcificaciones* en tejidos como el intersticio renal (nefrocalcinosis y nefropatía intersticial), el cartílago (condrocalcinosis), la piel (ocasionando prurito), la córnea (opacificándola), la conjuntiva («ojos rojos»), etc.

Aunque su génesis no está completamente dilucidada, la hipercalcemia también podría contribuir al desarrollo de úlcera gastroduodenal (probablemente aumentando la secreción de gastrina), pancreatitis (por activación del pepsinógeno o secundaria a cálculos en los conductos pancreáticos) e hipertensión arterial (por vasoconstricción).

La denominada «**crisis hipercalcémica**» consiste en la instauración brusca de hipercalcemia intensa; se caracteriza básicamente por deshidratación (debida a poliuria acuosa y vómitos), insuficiencia renal aguda y depresión del nivel de conciencia. Se observa con mayor frecuencia en las neoplasias y constituye una emergencia médica.

HIPOFOSFATEMIA

Se define por una concentración sérica de fosfato inferior a 2,5 mg/dl. Sus posibles mecanismos y causas son (tabla 46-3):

- **Disminución del ingreso de fosfato en el espacio intravascular** desde el intestino: se incluyen el déficit de vitamina D o la resistencia a su acción periférica, el uso de antiácidos con acción quelante de fósforo en la luz del intestino o el síndrome de malabsorción. La disminución del aporte de fosfato con la dieta es una causa inhabitual de hipofosfatemia debido a la ubicua y abundante distribución del mineral en los alimentos.
- **Pérdida renal de fosfato:** ocurre en situaciones en las que disminuye la reabsorción tubular de fosfato, como el hiperparatiroidismo primario y ciertos trastornos tubulares proximales causantes de hiperfosfaturia (v. cap. 34). Algunos tumores, generalmente mesenquimatosos benignos, producen un factor fosfatúrico, denominado fosfatona, que inhibe la reabsorción de fosfato en los túbulos renales y la conversión de 25(OH)D₃ en 1,25(OH)₂D₃ (osteomalacia oncogénica).
- **Transferencia de fosfato intravascular al espacio intracelular (redistribución):** se produce al activarse la glucólisis, que precisa fosfato para la fosforilación de los azúcares. Son ejemplos de esta situación la administración excesiva de hidratos de carbono (realimentación de sujetos malnutridos), el tratamiento de la cetoacidosis diabética (la insulina favorece la glucólisis) y la alcalosis respiratoria (el incremento del pH también estimula la glucólisis). Nótese que en cualquiera de los ejemplos citados la reducción de los niveles séricos de fosfato no significa necesariamente la existencia de una depleción orgánica del mismo.

Tabla 46-3. Causas de hipofosfatemia

Disminución del ingreso de fosfato Déficit de vitamina D Resistencia a la acción de la vitamina D Antiácidos Síndrome de malabsorción
Pérdida renal de fosfato Hiperparatiroidismo primario Defecto del túbulo proximal renal Osteomalacia oncogénica
Transferencia de fosfato al espacio intracelular (redistribución) Activación de la glucólisis Aporte excesivo de hidratos de carbono (realimentación) Tratamiento de la cetoacidosis diabética Alcalosis respiratoria

En la práctica clínica el *alcoholismo* es probablemente la causa más habitual de hipofosfatemia, ya que en esa circunstancia coinciden las tres alteraciones que se acaban de citar: alimentación inadecuada, uso de antiácidos, efecto fosfatúrico del etanol y alcalosis respiratoria en las fases de deprivación alcohólica.

Manifestaciones

Derivan de dos mecanismos:

- **Trastorno de la mineralización ósea:** la hipofosfatemia es causa de osteomalacia y de raquitismo (v. cap. 39).
- **Déficit de compuestos fosforados,** incluye, por ejemplo, ATP y 2,3-difosfoglicerato intraeritrocitario; dada su trascendencia sobre la función de múltiples tejidos, por este mecanismo la hipofosfatemia determina diversos síndromes clínicos hipofosfatémicos. Algunos ejemplos son miopatía con rabdomiólisis, miocardiopatía e insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria por afectación de los músculos ventilatorios, encefalopatía metabólica, hemólisis, etc.

HIPERFOSFATEMIA

Se define como la concentración sérica de fosfato por encima de 4,5 mg/dl. Siguiendo el mismo razonamiento utilizado en la hipofosfatemia, el origen de hiperfosfatemia puede ser (tabla 46-4):

- **Aumento del ingreso de fosfato en el espacio intravascular:** se produce en la sobrecarga aguda exógena de fosfato por vía oral, intravenosa o rectal.
- **Disminución de la pérdida renal de fosfato:** tiene lugar en la insuficiencia renal, el hipoparatiroidismo y el pseudohipoparatiroidismo.
- **Transferencia de fosfato desde el espacio intracelular al intravascular (redistribución):** el fosfato es liberado desde las células al destruirse en la rabdomiólisis y en el denominado *síndrome de lisis tumoral*, que se desencadena tras la administración de

Tabla 46-4. Causas de hiperfosfatemia

Aumento del ingreso de fosfato Sobrecarga oral, intravenosa o rectal de fosfato
Disminución de la pérdida renal de fosfato Hipoparatiroidismo primario Insuficiencia renal
Transferencia de fosfato al espacio intravascular (redistribución) Rabdomiólisis Síndrome de lisis tumoral Acidosis

fármacos antineoplásicos, por ejemplo, en pacientes con síndromes linfoproliferativos. En la acidosis el fosfato también tiende a salir de la célula en dirección a la sangre.

Manifestaciones

La principal consecuencia de la hiperfosfatemia es el aumento del producto calcio x fosfato, lo que propicia el desarrollo de *calcificaciones* en el intersticio renal, la piel, la córnea, la conjuntiva, etc. (v. antes Hipercalcemia), así como *hipocalcemia* por consumo, con la aparición de tetania.

La hiperfosfatemia mantenida, como la que acompaña a la insuficiencia renal crónica, contribuye a generar, junto con la hipocalcemia, un hiperparatiroidismo secundario, ya que el exceso de fosfato circulante actúa de forma directa sobre las glándulas paratiroides, estimulando la secreción de PTH.

HIPOMAGNESEMIA

Es la concentración sérica de magnesio por debajo de 1,7 mg/dl. Se diferencian los siguientes mecanismos de hipomagnesemia:

- **Disminución del ingreso de magnesio en el espacio intravascular**, desde el intestino: se incluye, por ejemplo, el síndrome de malabsorción.
- **Pérdida renal de magnesio**: entre otras circunstancias, responde a este mecanismo la hipomagnesemia asociada con el consumo de alcohol o con la administración de diuréticos que inhiben la reabsorción tubular de cloro y sodio en el asa de Henle, bloqueando al mismo tiempo la reabsorción de magnesio en ese nivel de la nefrona.
- **Transferencia de magnesio intravascular al espacio intracelular (redistribución)**: obedecen a este mecanismo la hipomagnesemia observada en situaciones de estrés y en la abstinencia de alcohol, por-

que en ambas circunstancias aumentan las catecolaminas circulantes, y éstas propician la redistribución de magnesio; también promueve el paso de magnesio al espacio intracelular la administración de insulina.

Manifestaciones

Como la acción fisiológica más destacada del magnesio es modular la transmisión del impulso nervioso inhibiendo la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular (v. fig. 56-1), el mecanismo de las manifestaciones de la hipomagnesemia es un **aumento de la excitabilidad neuromuscular** debido a la excesiva liberación de dicho neurotransmisor. Por ello son en gran parte superponibles a las de la hipocalcemia (*tetania*, alargamiento del intervalo QT, temblor, arritmias, etc.).

Además, la hipomagnesemia intensa suele asociarse con *hipocalcemia* genuina, al bloquear la secreción de PTH y promover, asimismo, una situación de resistencia a la acción periférica de dicha hormona. La reducción de magnesio circulante limita también la capacidad renal de conservar el potasio excretado por la orina, de manera que también es común la asociación de hipomagnesemia e hipocaliemia.

HIPERMAGNESEMIA

Se identifica por una concentración de magnesio en el suero por encima de 2,3 mg/dl. Su causa fundamental es un **defecto de la excreción urinaria** de magnesio, como acontece en la insuficiencia renal.

El exceso de magnesio inhibe la liberación presináptica de acetilcolina, lo que produce una **disminución de la excitabilidad neuromuscular** que afecta a la musculatura estriada (debilidad muscular generalizada), a la cardíaca (bloques de la conducción, parada cardíaca), etc. Además, el magnesio tiene un efecto vasodilatador periférico, que se traduce por hipotensión arterial.

PUNTOS CLAVE

- Las glándulas paratiroides sintetizan PTH, una hormona hipercalcemiante e hipofosfatemiante. Para ello actúa directamente sobre el hueso (aumento del recambio óseo y liberación de calcio y fosfato) y sobre el riñón (activación de la reabsorción tubular de calcio e inhibición de la reabsorción de fosfato), e indirectamente a través de la vitamina D₃, que propicia la absorción de calcio y fosfato. La concentración de calcio iónico libre en la sangre inhibe la secreción de PTH por un mecanismo de retroalimentación negativa.
- Hipoparatiroidismo: situación clínica condicionada por el defecto de la función que ejerce la PTH en sus órganos diana debido a un fallo secretor paratiroideo; su principal manifestación es hipocalcemia. Seudohipoparatiroidismo: resistencia celular a la acción de la PTH sobre los órganos diana.
- Hiperparatiroidismo primario: situación clínica condicionada por el aumento de secreción de PTH debido a un trastorno localizado en las glándulas paratiroides. Se manifiesta por hipercalcemia, hipofosfatemia y trastornos de la remodelación ósea (osteoporosis de recambio alto y osteítis fibrosa quística).
- Hiperparatiroidismo secundario: respuesta fisiológica y compensadora del eje paratiroideo ante un descenso mantenido de la calcemia; se observa en la insuficiencia renal crónica y en el déficit de vitamina D.
- La calcemia depende del balance entre el ingreso de calcio en la sangre (alimentos, resorción ósea y reabsorción tubular renal) y la salida de calcio desde la sangre hacia el hueso, la luz intestinal y la orina. La regulación de estos movimientos depende de la PTH y del metabolito activo de la vitamina D, el calcitriol.
- La hipocalcemia aparece al disminuir el ingreso de calcio al espacio intravascular desde la luz intestinal o el hueso (malabsorción, hipoparatiroidismo, déficit de vitamina D) o al producirse una pérdida de calcio intravascular (secuestro de calcio en tejidos blandos). El descenso del calcio iónico produce un aumento de la excitabilidad neuromuscular que se manifiesta por tetania.
- La hipercalcemia es el resultado de un mayor ingreso en el espacio intravascular de calcio procedente del hueso (hiperparatiroidismo primario, tumores que incrementan la liberación ósea de calcio, metástasis óseas) o de una disminución de la salida de calcio intravascular. Las manifestaciones están vinculadas a la disminución de la excitabilidad neuromuscular, a una alteración de la función renal y al incremento del producto calcio x fosfato.
- La hipofosfatemia es consecuencia de una disminución del ingreso de fosfato en el espacio intravascular desde la luz del intestino (déficit de vitamina D, malabsorción, quelantes del fósforo), de la pérdida excesiva de fosfato por el riñón (hiperparatiroidismo primario) o de la transferencia de fosfato al espacio intracelular (activación de la glucólisis). Da lugar a trastornos de la mineralización ósea (raquitismo y osteomalacia) y a un déficit de compuestos fosforados, como el ATP.
- La principal consecuencia de la hiperfosfatemia es el aumento del producto calcio x fosfato, que propicia el desarrollo de calcificaciones en los tejidos y de hipocalcemia por consumo.
- El magnesio modula la transmisión del impulso nervioso en la unión neuromuscular inhibiendo la liberación de acetilcolina. Por ello, la principal consecuencia de la hipomagnesemia, al igual que la hipocalcemia, es un aumento de la excitabilidad neuromuscular y tetania.

PATOLOGÍA DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

HIPERGLUCEMIA: SÍNDROME DIABÉTICO

Alteraciones metabólicas
Alteraciones estructurales

HIPOGLUCEMIA

Hipoglucemia de ayuno
Hipoglucemia posprandial o reactiva
Manifestaciones

OTROS TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Las **pruebas de laboratorio** útiles para el estudio de la patología del metabolismo de los hidratos de carbono son:

- **Concentración de glucosa en la sangre (glucemia):** la glucosa ocupa un lugar central en el metabolismo de los hidratos de carbono, y la glucemia refleja y cuantifica el balance existente entre los ingresos de glucosa en el torrente circulatorio y sus salidas del mismo (fig. 47-1), desde donde accede al interior de las células para seguir diversas vías metabólicas relacionadas entre sí (fig. 47-2). Glucemia basal es la concentración de glucosa en sangre tras un período de ayuno nocturno de 8-12 h; el valor normal está comprendido entre 80 y 110 mg/dl. Para conocer el estado del metabolismo de la glucosa de una forma más precisa que la que proporciona la determinación de la glucemia basal, se realiza un perfil glucémico o medición de los valores de glucosa en sangre capilar varias veces a lo largo del día.
- **Determinación de glucohemoglobina o hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}):** este producto es el complejo resultante de la unión no enzimática de la glucosa circulante con los aminoácidos de la cadena β de la hemoglobina A (fenómeno de glucación). El valor obtenido de la HbA_{1c} refleja el promedio de los niveles plasmáticos de glucosa a los que ha estado expuesta la hemoglobina en los 2 meses previos a la determinación, y por ello se utiliza para conocer el estado del control metabólico de la glucosa en dicho período de tiempo.
- **Determinación de glucosa en la orina (glucosuria):** sólo se detecta si la carga de glucosa filtrada por el glomérulo supera la máxima capacidad del sistema de transporte que interviene en su reabsorción tubular, para lo cual habitualmente se requiere que la glucemia alcance valores superiores a 160 mg/dl.
- **Determinación de cuerpos cetónicos en la orina (cetonuria):** en condiciones normales es negativa.
- **Curva de glucemia (prueba de tolerancia oral a la glucosa):** se administran en ayunas 75 g de glucosa por vía oral y posteriormente se determinan los niveles de glucemia en muestras de sangre obtenidas a intervalos de 30 min durante 2 h; en el individuo normal el valor máximo de la glucemia debe ser inferior a 140 mg/dl.
- **Determinaciones hormonales:** puede valorarse en la sangre la concentración tanto de insulina como de hormonas contrainsulares. En los pacientes tratados con insulina la estimación de la secreción endógena de dicha hormona se realiza determinando el péptido C.
- **Determinaciones de enzimas y sus correspondientes sustratos:** son útiles para el diagnóstico de bloqueos congénitos del metabolismo de los hidratos de carbono.

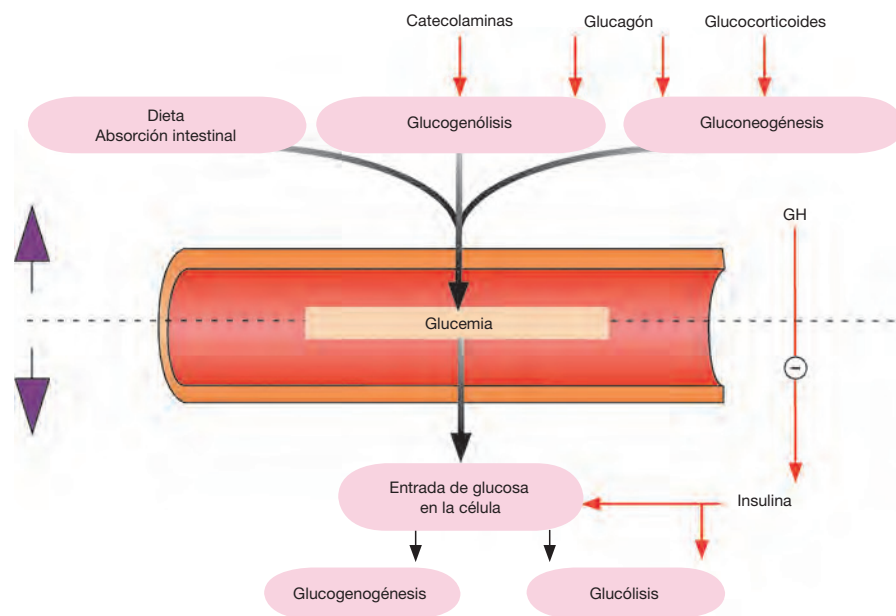


Figura 47-1 Determinantes de la glucemia. La glucosa que ingresa en el torrente circulatorio proviene de la dieta o accede desde el hígado mediante la glucogenólisis (degradación de glucógeno) y la gluconeogénesis. Determinadas hormonas contrainsulares secretadas en condiciones de ayuno, como las catecolaminas, glucagón y glucocorticoides, activan estas vías metabólicas. El resultado global de esas acciones es una tendencia a elevar la glucemia (flecha lila hacia arriba). La glucosa que entra en la célula, proveniente de la sangre, puede almacenarse en forma de glucógeno mediante la glucogenogénesis hepática o muscular, o ser fuente de obtención de energía a través de la glucólisis; estos procesos son activados por la insulina secretada por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas. Aunque la insulina no es necesaria para la entrada de glucosa en el hepatocito, sí impide su salida hacia la sangre al inhibir la enzima glucosa-6-fosfatasa, y asimismo bloquea la glucogenólisis y la gluconeogénesis. La insulina se secreta al incrementarse la glucemia, y el resultado global de su acción es un descenso de la misma (flecha lila hacia abajo). La hormona del crecimiento (GH) inhibe la acción de la insulina.

HIPERGLUCEMIA: SÍNDROME DIABÉTICO

El paradigma de las situaciones que cursan con hiperglucemia es el síndrome diabético, o **diabetes mellitus**. Las formas clínicas fundamentales de diabetes mellitus son las siguientes:

- **Diabetes de tipo 1:** se debe a la destrucción de las células β del páncreas y al consiguiente defecto de secreción de insulina; por ello, para compensar el trastorno, siempre es necesario administrar insulina (*diabetes insulino dependiente*). El mecanismo de la diabetes de tipo 1 es posiblemente autoinmune, al actuar frente a la célula β , entre otros, linfocitos T CD8+ citotóxicos y autoanticuerpos (p. ej., anticitoplasma de los islotes de Langerhans, antiinsulina). Los fenómenos autoinmunes podrían desencadenarse sobre la base de cierta predisposición genética (posesión de antígenos DR3 y DR4 del sistema HLA), junto con la intervención de otros factores (tóxicos, virus como el Coxsackie B4, etc.) que transformarían la célula β en una célula extraña, activando así el sistema inmune.
- **Diabetes de tipo 2:** es el tipo de diabetes más frecuente. Resulta de la asociación de una resistencia a la acción

periférica de la insulina con una secreción defectuosa de dicha sustancia. El desarrollo de la resistencia insulínica está propiciado por factores genéticos (fundamentalmente herencia poligénica), obesidad (frecuente en esta forma de diabetes) (v. cap. 54), etc. El déficit secretor de insulina podría estar relacionado con un defecto funcional de la célula β causado por el depósito de sustancia amiloide en los islotes pancreáticos.

- **Diabetes asociada con otras situaciones patológicas:** son ejemplos la diabetes mellitus secundaria a lesiones pancreáticas extensas (pancreatitis crónica, hemocromatosis) que condicionan un déficit secretor de insulina; la diabetes determinada por una hiperfunción de las glándulas secretoras de hormonas hiperglucemiantes, por su acción opuesta a la de la insulina (p. ej., exceso de función glucocorticoide o somatotropa); y la que se asocia con insuficiencia hepática, que cursa con un incremento de los niveles circulantes de glucagón y con una resistencia insulínica. Asimismo, la diabetes puede ser causada por un defecto localizado en los receptores de insulina, por ejemplo, como consecuencia de la acción de anticuerpos dirigidos contra ellos.

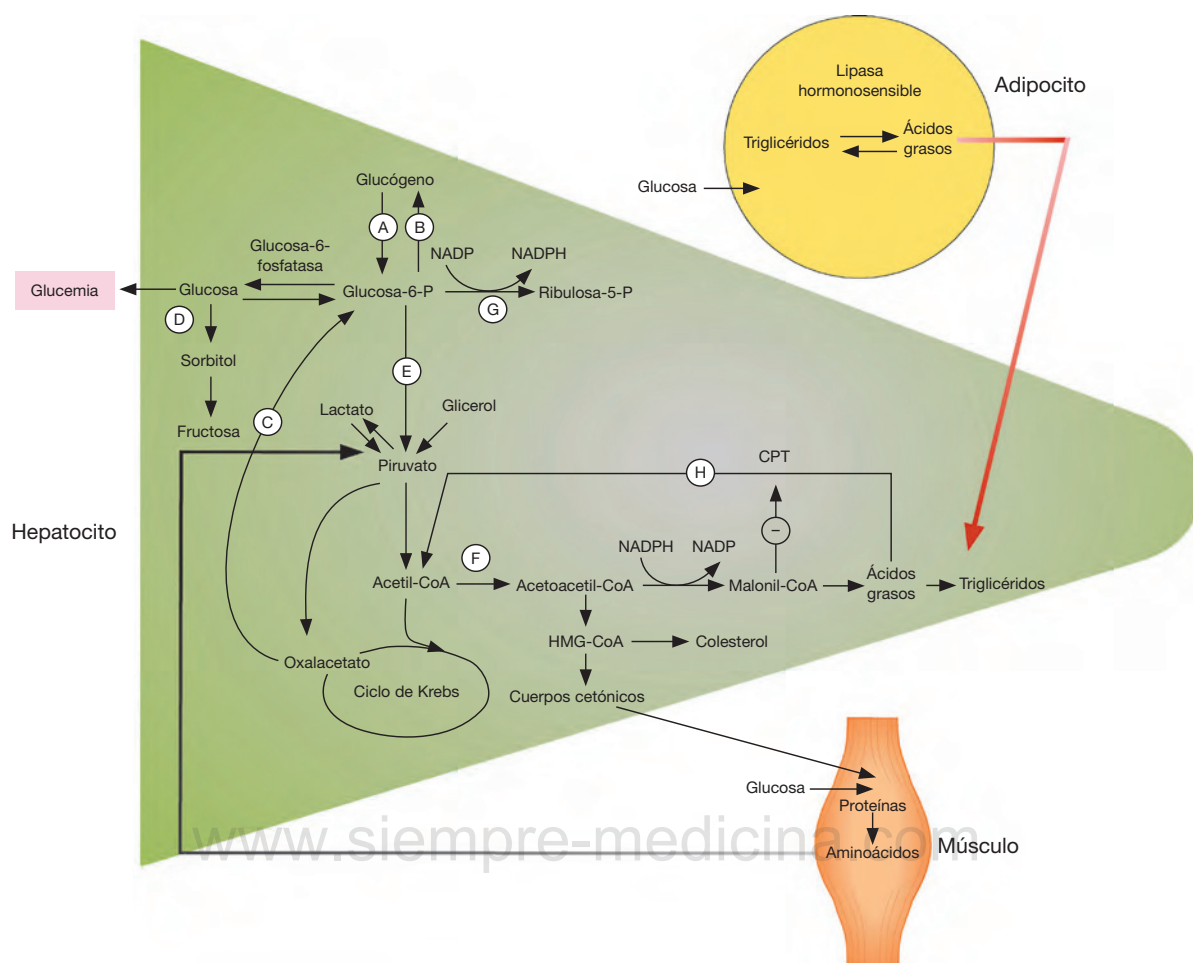


Figura 47-2 Esquema simplificado del metabolismo de la glucosa y de sus relaciones con el metabolismo de los lípidos y de las proteínas. Mediante la glucogenólisis (A) se degrada el glucógeno, interviniendo en ello fosforilasas y enzimas desramificantes; la glucogenogénesis (B) es el proceso de síntesis de glucógeno. La gluconeogénesis (C) consiste en la síntesis hepática de glucosa a partir de piruvato, y de lactato, glicerol y aminoácidos procedentes del músculo (alanina), previa conversión en piruvato; la gluconeogénesis a partir de piruvato requiere la transformación de este metabolito en oxalacetato, uno de los integrantes del ciclo de Krebs. Tanto la glucogenólisis como la gluconeogénesis confluyen en la producción de glucosa-6-fosfato, que se transforma en glucosa, y ésta se vierte a la sangre (glucemia). La vía de los polioles (D) se activa cuando existe una producción excesiva de glucosa. A través de la vía de la glucólisis (E) se sintetiza piruvato que, en ausencia de oxígeno, se transforma en lactato, pero en presencia de oxígeno se convierte en acetil coenzima A (acetil-CoA), que accede al ciclo de Krebs al reaccionar con oxalacetato. El acetil-CoA es también el metabolito inicial en la cadena biosintética de los ácidos grasos (F), y un precursor de la síntesis de cuerpos cetónicos y de colesterol; la síntesis de malonil-CoA, precursor inmediato de los ácidos grasos, requiere NADPH, una coenzima que se genera en la vía pentosa-fosfato (G); los cuerpos cetónicos pueden ser utilizados por el músculo como fuente energética. La β -oxidación de los ácidos grasos (H) tiene lugar en la mitocondria, generando acetil-CoA; para que los ácidos grasos accedan a dicha organela es necesaria la intervención de una enzima mitocondrial, la carnitina palmitoiltransferasa (CPT); ésta, a su vez, es inhibida por malonil-CoA, bloqueando así la β -oxidación. En el hígado también se oxidan los ácidos grasos liberados desde el tejido adiposo, donde se generan por el catabolismo de los triglicéridos con intervención de una lipasa hormonosensible. HMG-CoA = hidroximetil glutaril coenzima A.

El síndrome diabético está constituido por dos tipos de alteraciones: metabólicas, que son su forma habitual de presentación, y estructurales, que suelen aparecer al cabo de un tiempo de evolución del trastorno metabólico.

ALTERACIONES METABÓLICAS

En último término, obedecen a un defecto de la regulación metabólica que ejerce la insulina. Dado que ésta actúa

no sólo sobre el metabolismo de la glucosa, sino que también interviene en el metabolismo de los lípidos (inhibe la lipasa hormonosensible en los adipocitos y facilita la entrada y el catabolismo de cuerpos cetónicos en el músculo) y de las proteínas (promueve la síntesis proteica), se comprende que las alteraciones metabólicas en la diabetes mellitus afecten a todos los principios inmediatos. Por otra parte, muchas de ellas se explican teniendo en cuenta la estrecha relación entre dichas vías metabólicas (fig. 47-2).

Trastorno del metabolismo de la glucosa (fig. 47-3)

- **Bloqueo de la entrada de glucosa en el músculo y en el tejido adiposo.**
- **Inhibición de la glucólisis y activación de la gluconeogénesis y glucogenólisis:** todo esto tiende a aumentar la concentración intracelular de glucosa-6-fosfato, pero al estar desinhibida la enzima glucosa-6-fosfatasa como consecuencia del defecto insulínico habrá, por un lado, una mayor transformación de glucosa-6-fosfato en glucosa, que se vierte a la sangre y, por otro lado, se producirá un descenso del nivel intracelular de glucosa-6-fosfato. En la gluconeogénesis se consume oxalacetato, un integrante fundamental del ciclo de Krebs, y el descenso de su concentración repercute, como se verá más adelante, sobre el metabolismo de los lípidos.

- **Defecto de la vía pentosafofosfato:** la menor concentración intracelular de glucosa-6-fosfato impide el normal desarrollo de esta vía metabólica, generándose menos NADPH, lo cual también tiene repercusiones importantes sobre el metabolismo de los lípidos.

Teniendo en cuenta estos cambios, se deducen las manifestaciones fundamentales de la diabetes mellitus:

- **Hiper glucemia:** para poder considerar que un individuo es diabético se requiere alguno de los criterios siguientes: *a)* glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl; *b)* glucemia ≥ 200 mg/dl en una muestra de sangre obtenida a las 2 h de administrar 75 g de glucosa por vía oral; *c)* glucemia ≥ 200 mg/dl en cualquier momento del día (al azar) acompañada de alguno de los síntomas típicos de la diabetes mellitus (v. seguidamente), y *d)* $HbA_{1C} \geq 6,5\%$.

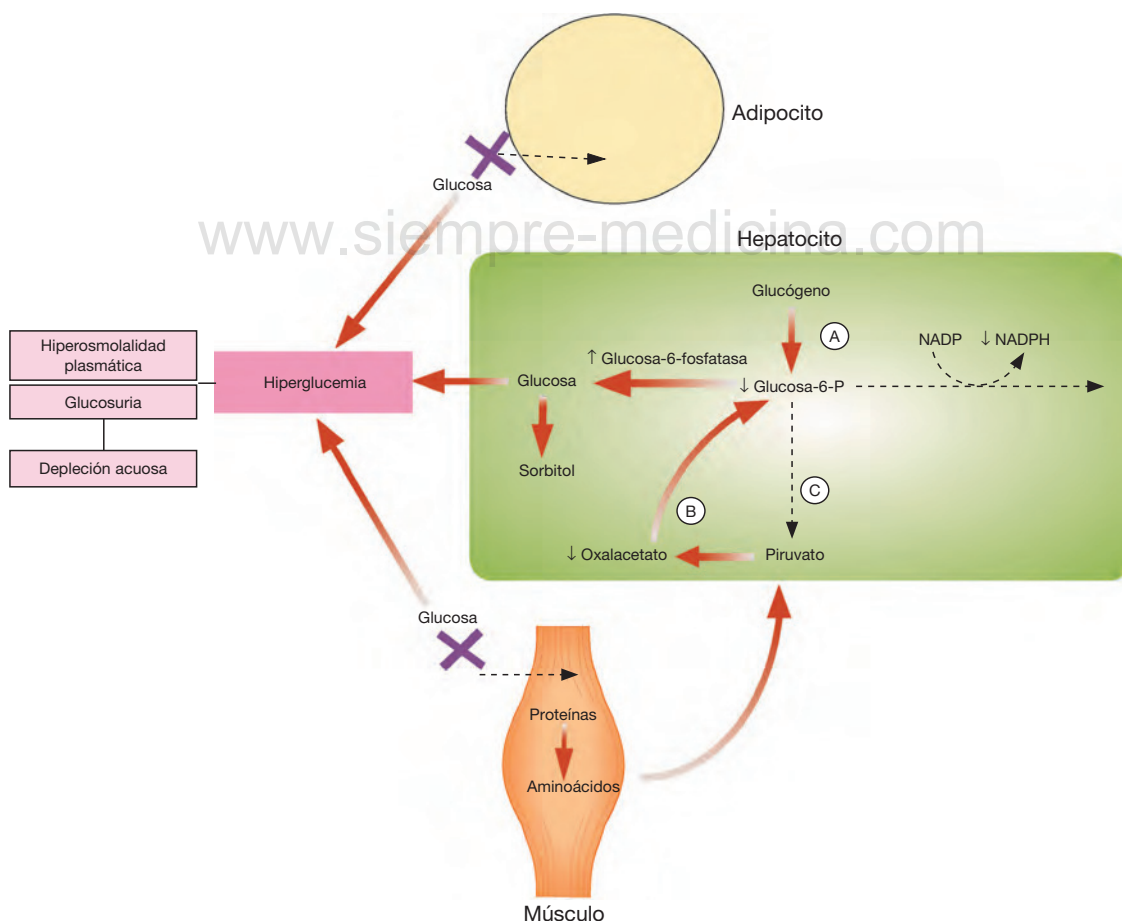


Figura 47-3 Trastornos del metabolismo de la glucosa en la diabetes mellitus. El bloqueo de la entrada de glucosa en el músculo y en el tejido adiposo, la activación de la glucogenólisis (A) y de la gluconeogénesis (B) a partir de aminoácidos musculares (aumentados por exaltación del catabolismo proteico) y la inhibición de la glucólisis (C) determinan, junto con la desinhibición de la enzima glucosa-6-fosfatasa, una hiperglucemia, que eleva la osmolalidad plasmática y se asocia con glucosuria y depleción acuosa. El descenso de la concentración intracelular de glucosa-6-fosfato, debido a su transformación excesiva en glucosa, impide el desarrollo normal de la vía pentosafofosfato, generándose menos NADPH. El oxalacetato se consume en la neogluconeogénesis. Con flecha gruesa roja se representan las vías metabólicas activadas, y con flecha discontinua las vías metabólicas bloqueadas.

Cuando los valores de glucemia se hallan entre 140 y 199 mg/dl a las 2 h de administrar 75 g de glucosa por vía oral, se habla de tolerancia alterada a la glucosa, pero no de diabetes mellitus; no obstante, esta situación puede evolucionar ocasionalmente hacia una diabetes mellitus genuina.

- **Glucosuria:** la presencia de glucosa en la orina da lugar a una diuresis osmótica que se manifiesta por *poliuria*; la consiguiente depleción predominantemente acuosa del espacio extracelular origina un aumento de la osmolalidad plasmática, que estimula la sed y causa además *polidipsia*.
- **Adelgazamiento:** es consecuencia de la pérdida excesiva de glucosa por la orina, así como de la activación del catabolismo de las proteínas en el músculo y de los lípidos en el tejido adiposo (v. más adelante).
- **Polifagia** (aumento de la ingestión de alimentos), como compensación de la intensa actividad catabólica.

Polidipsia, poliuria y polifagia son las tres «p» de la diabetes.

Los trastornos metabólicos mencionados alcanzan su máxima expresión en el **síndrome hiperglucémico hiperosmolar**. Se trata de una situación de presentación aguda en la cual la glucemia alcanza valores muy elevados y, por ello, también son muy intensas la glucosuria y la depleción predominantemente acuosa (la poliuria por diuresis osmótica depleciona más agua que sodio), con un importante incremento de la osmolalidad plasmática (*deshidratación hipertónica*). Como se indica en el capítulo 52, la compensación de la deshidratación hipertónica consiste en el flujo de agua desde el espacio intracelular al extracelular; pero la consiguiente pérdida del agua intracelular repercute especialmente sobre la función neuronal, apareciendo una depresión del nivel de conciencia que puede llegar al coma. En el síndrome hiperglucémico hiperosmolar el déficit de insulina es moderado y, por ello, no tiene repercusiones sobre el metabolismo lipídico.

Trastorno del metabolismo de los lípidos (fig. 47-4)

- **Activación de la lipasa hormonosensible en los adipocitos:** propicia una mayor síntesis de ácidos grasos en el tejido adiposo, desde donde son movilizados hacia el hígado; una vez en el hepatocito, los ácidos grasos son, por un lado, oxidados y, por otro lado, utilizados para sintetizar triglicéridos endógenos, lo que conduce a *hipertrigliceridemia* y a un aumento de lipoproteínas séricas ricas en triglicéridos.
- **Bloqueo de la biosíntesis de ácidos grasos:** lo produce la menor disponibilidad de NADPH debida al trastorno ya citado de la vía pentosafosfato; como consecuencia del bloqueo, disminuye la síntesis de malonil-CoA y ácidos grasos en el hígado y se acu-

mulan productos previos al mismo (acetoacetyl-CoA y acetyl-CoA).

- **Activación de la β -oxidación de los ácidos grasos:** como el malonil-CoA bloquea la β -oxidación de los ácidos grasos al actuar sobre la enzima carnitina palmitoiltransferasa, el descenso de sus niveles condiciona una mayor actividad de dicha vía oxidativa; a esta activación también contribuye el exceso de glucagón (v. más adelante), ya que inhibe la síntesis de malonil-CoA.
- **Cetogénesis:** el acetyl-CoA acumulado como consecuencia del bloqueo de la biosíntesis de ácidos grasos no puede acceder al ciclo de Krebs porque para ello es preciso que reaccione con una cantidad suficiente de oxalacetato, y éste, como ya se ha indicado con anterioridad, se consume en la activación de la gluconeogénesis. Por tanto, el acetyl-CoA deberá seguir la única vía metabólica accesible: la de la cetogénesis; los cuerpos cetónicos así formados (ácidos acetoacético e hidroxibutírico, acetona) pasan a la sangre y también se eliminan por la orina.

Si el déficit de insulina es moderado y la concentración en la sangre de cuerpos cetónicos es baja, éstos pueden penetrar en la célula muscular y ser degradados y utilizados como fuente de energía. Pero cuando el déficit de insulina es extremo y, además, coincide con una elevación de los niveles circulantes de glucagón (promotor de la oxidación de los ácidos grasos) y de catecolaminas (favorecedoras de la lipólisis por activación de la lipasa hormonosensible), el exceso de cuerpos cetónicos circulantes llega a ser tan alto que no puede ser metabolizado en el músculo, presentándose la denominada cetoacidosis diabética.

La **cetoacidosis diabética** es un cuadro agudo caracterizado por los datos siguientes: *a)* presencia de cuerpos cetónicos en sangre (*cetonemia*) y orina (*cetonuria*); *b)* *acidosis metabólica*, por la acumulación de ácidos acetoacético e hidroxibutírico (la acidosis cursa con un patrón lento y profundo de respiración de Kussmaul; v. fig. 20-3); *c)* característico olor a manzanas del aliento, por la presencia de acetona en el aire espirado, y *d)* depleción hidroelectrolítica, ya que los cetoácidos se eliminan por la orina formando sales con sodio y potasio.

ALTERACIONES ESTRUCTURALES

Las alteraciones orgánicas más relevantes de la diabetes mellitus son las del sistema nervioso periférico (neuropatía diabética) y las de los vasos de calibre grande (macroangiopatía diabética) y de los capilares (microangiopatía diabética). En última instancia, su desarrollo debe estar condicionado por la persistencia de niveles elevados de glucemia (**glucotoxicidad**), porque son más

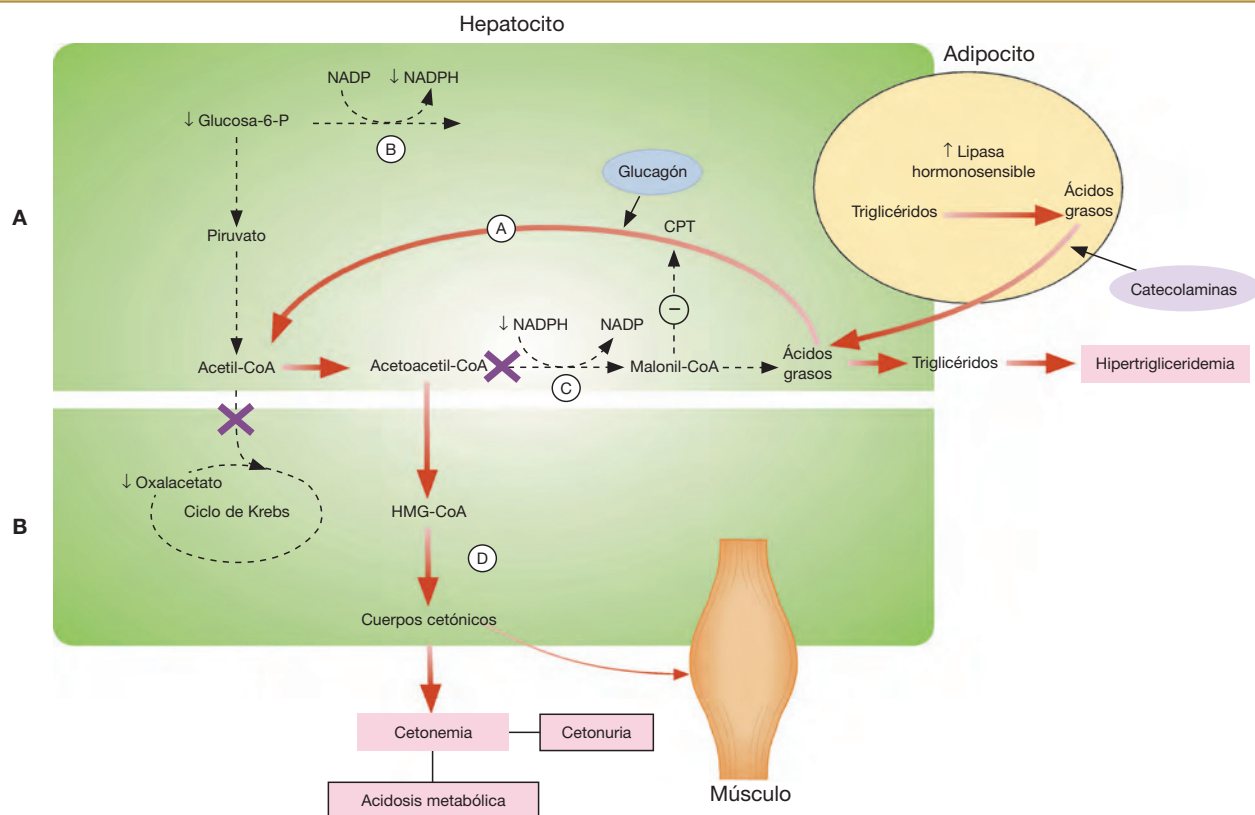


Figura 47-4 Trastornos del metabolismo de los lípidos en la diabetes mellitus. Los ácidos grasos sintetizados en exceso en el tejido adiposo al aumentar la actividad de la lipasa hormonosensible en los adipocitos, acceden al hígado y ahí, en parte, son oxidados (β -oxidación) (A) y, en parte, contribuyen a generar triglicéridos endógenos, con la consiguiente hipertrigliceridemia. La menor disponibilidad de NADPH a través de la vía pentosa (B) bloquea la biosíntesis de ácidos grasos (C), disminuyendo la síntesis de malonil-CoA y acumulándose acetil-CoA. La falta de inhibición por malonil-CoA de la carnitina palmitoiltransferasa (CPT) y el exceso de glucagón activan la oxidación de los ácidos grasos. El acetil-CoA acumulado no puede acceder al ciclo de Krebs por falta de oxalacetato suficiente para reaccionar con él, y sigue la vía de la cetogénesis (D); los cuerpos cetónicos pueden ser metabolizados en el músculo, pero cuando se generan en exceso ocasionan cetonemia, acidosis metabólica y cetonuria. Con flecha roja se representan las vías activadas del metabolismo de los lípidos, y con flecha discontinua las vías metabólicas bloqueadas.

habituales en pacientes diabéticos con un mal control metabólico, y aparecen al cabo de unos años de hiperglucemia. Se han postulado varias mecanismos para explicar la relación entre la hiperglucemia y los trastornos estructurales de la diabetes:

- **Glucación proteica:** por la ley de acción de masas, la hiperglucemia promueve la unión no enzimática de la glucosa a diversas proteínas, alterando su función; a su vez, las proteínas glucadas pueden unirse entre sí, originando los denominados productos finales de glucación avanzada (AGE). El fenómeno de glucación no enzimática debe intervenir en el desarrollo de aterosclerosis (v. cap. 28) de varias formas: por ejemplo, la glucación proteica de la apoproteína contenida en las lipoproteínas de densidad baja impide el reconocimiento de éstas por su correspondiente receptor, y al no degradarse, las moléculas lipoproteicas íntegras se depositan en la pared vascular; la unión de los AGE con

sus receptores del endotelio produce disfunción endotelial, un factor promotor fundamental de aterogénesis. Asimismo, el depósito de proteínas glucadas en la microcirculación reduce el calibre vascular, produciendo isquemia, y también aumenta la permeabilidad.

- **Activación de la vía de los polioles:** el exceso de glucosa generado en el interior de la célula, además de verse a la sangre, sigue la vía metabólica de los polioles y se transforma en sorbitol, por acción de la aldosa reductasa (fig. 47-3). El sorbitol acumulado provoca disfunción celular y ejerce una acción osmótica; el aumento de agua en el cristalino lo hace opaco.
- **Modificación de segundos mensajeros:** tanto el exceso de sorbitol como la propia hiperglucemia inhiben el paso de mioinositol al interior de la célula, y el descenso de su nivel intracelular repercute en la producción de inositolfosfato, un segundo mensajero intracelular; asimismo, la hiperglucemia aumenta la formación de diacilglicerol, que también actúa como

segundo mensajero. Estos cambios afectan a sistemas enzimáticos celulares (p. ej., actividad de la bomba Na^+/K^+ ATPasa), a la expresión de genes y a la producción de factores de crecimiento.

La **neuropatía diabética** adopta un patrón clínico de *mononeuropatía o polineuropatía axonal* (v. cap. 62); son relevantes las manifestaciones del sistema nervioso autónomo (p. ej., defecto de motilidad gastroduodenal), como resultado de la afectación preferentemente de fibras delgadas amielínicas (fibras C).

La **macroangiopatía** consiste en lesiones de *aterosclerosis* que se localizan en los vasos coronarios, los de las extremidades o los del sistema nervioso central; sus posibles consecuencias se describen en los correspondientes capítulos de este texto.

La **microangiopatía** tiene una localización sistémica y expresión clínica diversas:

- **Retina:** da lugar a la denominada *retinopatía diabética*, que puede llegar a ocasionar ceguera.
- **Riñón:** corresponde a la *nefropatía diabética*, que se manifiesta por un síndrome nefrótico debido fundamentalmente a una lesión de la membrana basal glomerular, y por insuficiencia renal crónica.
- **Vasa nervorum:** su lesión contribuye al desarrollo de la neuropatía diabética.

Otras posibles complicaciones orgánicas de la diabetes son la *dermatopatía diabética* (que en realidad es una microangiopatía cutánea) y *catarata* (opacidad del cristalino).

HIPOGLUCEMIA

En última instancia, el descenso de la glucemia hasta situarse por debajo del límite inferior normal es el resultado de un desequilibrio entre el ingreso en la sangre de glucosa procedente del hepatocito y la salida de glucosa de la sangre para su consumo en las células (fig. 47-1).

Independientemente de la hipoglucemia que provoca el uso inadecuado de insulina o antidiabéticos orales, es habitual abordar el estudio de la hipoglucemia diferenciando la que aparece después de un ayuno más o menos prolongado (hipoglucemia de ayuno) de la que se presenta tras la ingestión de alimentos (hipoglucemia posprandial o reactiva).

HIPOGLUCEMIA DE AYUNO

La hipoglucemia de ayuno por **insuficiente ingreso de glucosa** en la sangre traduce un fallo en alguno de los factores determinantes de la glucemia incluidos por encima de la línea de puntos de la figura 47-1:

- **Insuficiencia secretora de hormonas contrainsulares:** lo más habitual es la hipoglucemia debida a una hipofunción corticosuprarrenal.
- **Insuficiencia hepática:** la hipoglucemia es consecuencia de un defecto combinado de la glucogenogénesis y la glucogenólisis, junto con una depleción de las reservas de glucógeno en el hígado.
- **Consumo excesivo de alcohol:** la oxidación del etanol genera un exceso de NADH, que bloquea la gluconeogénesis.
- **Ciertos defectos enzimáticos congénitos:** pueden bloquear el paso de glucosa desde el hígado a la sangre y son causa de hipoglucemia ya desde la infancia.

Entre las causas de hipoglucemia de ayuno por **mayor salida de glucosa de la sangre**, destacan el insulinooma (tumor pancreático que secreta insulina de forma excesiva e incontrolada) y ciertos tumores malignos, generalmente retroperitoneales, que producen hipoglucemia porque secretan un factor similar a la insulina o porque las células tumorales consumen glucosa en exceso para su metabolismo.

HIPOGLUCEMIA POSPRANDIAL O REACTIVA

Su mecanismo es una **salida excesiva de glucosa plasmática** desde la sangre para ser utilizada por la célula, lo cual es provocado por una secreción inapropiada y excesiva de insulina en respuesta a la ingesta de alimentos (*hiperinsulinismo alimentario*). El ejemplo más claro es la hipoglucemia del síndrome de *dumping* (v. cap. 12).

La hipoglucemia reactiva idiopática en realidad es casi siempre una *seudohipoglucemia*: los sujetos presentan manifestaciones «de hipoglucemia» tras ingerir alimentos, pero la concentración plasmática de glucosa es normal; en este caso las manifestaciones se deben probablemente a una secreción excesiva de catecolaminas en respuesta a la ingesta, o bien a una sensibilidad exagerada a niveles normales de dichas hormonas.

MANIFESTACIONES

Aunque no existe una estrecha correlación entre el grado de descenso de la glucemia y sus manifestaciones clínicas, la expresión es especialmente relevante cuando la glucemia es inferior a 50 mg/dl.

Las manifestaciones configuran la llamada crisis hipoglucémica, en la que intervienen dos mecanismos fundamentales:

- **Respuesta adrenérgica excesiva:** se establece rápidamente y tiende a compensar el descenso de la glucemia a través del incremento de la glucogenólisis que provocan las catecolaminas. Se manifiesta general-

mente por sudación, temblor, taquicardia, palidez, ansiedad y una característica *sensación de hambre*. Estos síntomas son tanto más intensos cuanto más bruscamente se establece la hipoglucemia.

- **Neuroglucopenia:** la hipoglucemia afecta, sobre todo al sistema nervioso central, dada su dependencia de la glucosa como fuente de energía; la depleción energética difusa (neuronas de la corteza cerebral y del sistema reticular) que induce la hipoglucemia altera el funcionamiento de los sistemas que mantienen los gradientes iónicos transmembrana normales (p. ej., bomba Na^+/K^+ ATPasa). Por tanto, las consecuencias clínicas de la neuroglucopenia son las propias de un *estado confusional agudo*, que puede abocar al *coma metabólico* (v. cap. 64); también es frecuente la aparición de *convulsiones*. Todas estas manifestaciones se instauran de forma más tardía que las derivadas de la hiperrespuesta adrenérgica.

OTROS TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

En esta miscelánea se incluyen alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono cuyo trasfondo común es el bloqueo de alguna de sus vías metabólicas, lo que origina un descenso de la síntesis de sus productos finales y la acumulación de los metabolitos previos al bloqueo. Muchos de estos trastornos tienen un origen genético.

En otros capítulos de este texto se estudian algunos de ellos, como la deficiencia de disacaridasas intestinales (síndrome de maldigestión-malabsorción), la alteración de los cotransportadores de glucosa en el túbulo renal (glucosuria de origen renal) o los déficit de enzimas que participan en el metabolismo de la glucosa en el hematíe. Otros ejemplos demostrativos son:

- **Trastornos del metabolismo del glucógeno:** constituyen las *glucogenosis*, un conjunto de situaciones caracterizadas por la acumulación de glucógeno en diferentes órganos, fundamentalmente el hígado y el músculo esquelético, como consecuencia de un defecto de las enzimas que intervienen en la glucogenólisis o, más raramente, de las que actúan en la glucogenogénesis.

Si se produce un bloqueo de la glucogenólisis hepática (p. ej., glucogenosis de tipo Ia o enfermedad de Von Gierke, causada por una deficiencia de glucosa-6-fosfatasa), además de la hepatomegalia es característico que aparezca hipoglucemia en ayunas, ya que, incluso bajo la influencia de las hormonas contra-insulares promotoras de la glucogenólisis, el hígado no puede aportar suficiente glucosa a la sangre.

Cuando se bloquea la glucogenólisis en el músculo esquelético (p. ej., glucogenosis de tipo V o enfer-

medad de McArdle, por déficit de una fosforilasa muscular), el glucógeno se acumula en el interior de la fibra muscular, y al no poder catabolizarse para seguir la vía glucolítica se produce un menor aporte energético para la contracción muscular (v. cap. 56).

- **Trastornos del metabolismo de la fructosa:** en la *fructosuria esencial* (fig. 47-5 A) existe un defecto enzimático (fructocinasa) que bloquea el catabolismo de la fructosa ingerida, por lo que se detecta fructosa en el plasma (fructosemia) y en la orina (fructosuria). En la *intolerancia hereditaria a la fructosa* (fig. 47-5 B) es deficiente otra enzima (fructosa-1-fosfato-aldolasa), y por ese motivo se acumula fructosa-1-fosfato, un metabolito inhibitorio tanto de la glucogenólisis como la gluconeogénesis; de ahí que se manifieste por hipoglucemia.
- **Trastornos del metabolismo de la galactosa** (fig. 47-6): se acumulan galactosa y otros productos previos al bloqueo metabólico, tanto en la sangre como en diversas estructuras. En el cristalino se deposita galactitol, dotado de una acción osmótica y lesiva que origina una catarata. Es posible que la acción tóxica de la galactosa-1-fosfato acumulada en el hígado y en el sistema nervioso central contribuya al desarrollo de hepatopatía crónica y retraso mental, respectivamente. El cuadro completo descrito corresponde a la *galactosemia* clásica.

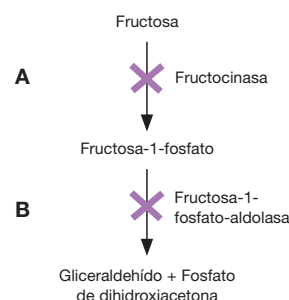


Figura 47-5 Trastornos del metabolismo de la fructosa. A) Defecto enzimático en la fructosuria esencial. B) Defecto enzimático en la intolerancia hereditaria a la fructosa.

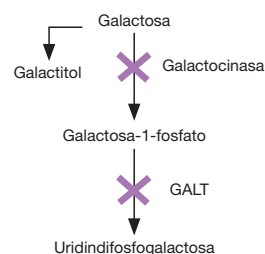


Figura 47-6 Posibles bloqueos del metabolismo de la galactosa. La deficiencia de la enzima GALT (galactosa-1-fosfatouridil-transferasa) origina la galactosemia clásica.

- **Mucopolisacaridosis:** son muy poco frecuentes y se caracterizan por el depósito y acumulación de mucopolisacáridos en los lisosomas, como consecuencia de un defecto genético de las enzimas lisosómicas que degradan dichas sustancias. La forma más característica de mucopolisacaridosis es el sín-

drome de Hurler, en el que es típica la presencia de gargolismo, o rasgos faciales toscos y grotescos; además, el cúmulo de sustratos no degradados daña diversos órganos y estructuras, sobre todo las osteoarticulares, la córnea y el sistema nervioso (retraso mental).

PUNTOS CLAVE

- El metabolismo de los hidratos de carbono y el de los lípidos tienen puntos de confluencia: para la síntesis de ácidos grasos se precisa tanto acetil-CoA, uno de cuyos orígenes es el piruvato generado en la glucólisis, como NADPH, que surge de la vía pentosafofato; para que el producto final de la β -oxidación de los ácidos grasos (acetil-CoA) ingrese en el ciclo de Krebs se necesita el aporte de oxalacetato, cuyo nivel depende del grado de activación de la gluconeogénesis.
- El paradigma de las situaciones causantes de hiperglucemia es el síndrome diabético o diabetes mellitus. Se distinguen la diabetes de tipo 1, debida a la destrucción de origen inmune de las células β -pancreáticas, productoras de insulina; la diabetes de tipo 2, en la que se asocia una resistencia a la acción periférica de la insulina y un defecto secretor de ésta; y la diabetes secundaria a otras enfermedades, como la pancreatitis crónica.
- Las alteraciones metabólicas de la diabetes están vinculadas fundamentalmente al defecto de la función de la insulina en los tejidos.
- El trastorno del metabolismo hidrocarbonado en la diabetes consiste en un menor paso de glucosa desde la sangre a los tejidos, y en una mayor entrada de glucosa en la sangre por activación de la gluco-genólisis y de la gluconeogénesis y desinhibición de la enzima glucosa-6-fosfatasa. Las consecuencias son hiperglucemia, hiperosmolalidad plasmática, glucosuria, polidipsia, poliuria y, ocasionalmente, síndrome hiperglucémico hiperosmolar.
- El trastorno del metabolismo de los lípidos en la diabetes consiste en un bloqueo de la biosíntesis de ácidos grasos y un estímulo de su β -oxidación, un mayor acceso al hígado de ácidos grasos procedentes del tejido adiposo y activación de la cetogénesis. Las consecuencias son hipertrigliceridemia, cetonemia y, eventualmente, cetoacidosis diabética.
- Las alteraciones estructurales de la diabetes mellitus están vinculadas a la persistencia de niveles elevados de glucemia e incluyen la neuropatía diabética, la macroangiopatía diabética (lesiones de aterosclerosis) y la microangiopatía diabética (nefropatía, neuropatía y retinopatía).
- La hipoglucemia durante el ayuno está causada por un menor ingreso de glucosa en la sangre (insuficiencia hepática grave) o una mayor salida de la glucosa de la sangre (tumor secretor de insulina).
- La hipoglucemia posprandial se debe a una salida excesiva de la glucosa desde la sangre (hiperinsulinismo alimentario).
- Las manifestaciones de la crisis hipoglucémica están vinculadas a una activación adrenérgica y al desarrollo de neuroglucopenia.
- El bloqueo del metabolismo de los hidratos de carbono, de origen habitualmente genético, da lugar a una acumulación de los metabolitos previos al mismo y una disminución de la síntesis de los productos posteriores a él. Son ejemplos las glucogenosis, la intolerancia hereditaria a la fructosa, la galactosemia y las mucopolisacaridosis.

PATOLOGÍA DEL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

HIPERLIPEMIA

Hipertrigliceridemia
Hipercolesterolemia
Hiperlipemia mixta

HIPOLIPEMIA

Hipocolesterolemia
Hipocolesterolemia e hipotrigliceridemia

LIPOIDOSIS

- Determinaciones de la concentración de colesterol presente en las lipoproteínas que lo transportan (lipoproteínas de densidad alta [HDL] y baja [LDL], pruebas habitualmente designadas como *HDL-colesterol* y *LDL-colesterol*.
- *Estudios especiales*: no se realizan ordinariamente por su complejidad; comprenden la determinación de los niveles plasmáticos de lipoproteínas, su movilidad electroforética, el análisis de apoproteínas y de sus receptores celulares, y estudios genéticos de enzimas o de receptores que intervienen en el metabolismo lipoproteico.

HIPERLIPEMIA

El término hiperlipemia se refiere de forma genérica a una elevación de la concentración plasmática de triglicéridos o colesterol. Considerando la integración en partículas lipoproteicas de los lípidos circulantes, se ha tendido a sustituir el concepto de hiperlipemia por el de **hiperlipoproteinemia**, y así se distinguen 6 tipos (o fenotipos) de hiperlipoproteinemia (tabla 48-1), de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Sin embargo, como es mucho más sencillo determinar las concentraciones de los lípidos circulantes, desde el punto de vista clínico es más útil clasificar las hiperlipemias tomando como criterio el tipo de lípido plasmático preferentemente elevado. Y así, se distinguen tres posibilidades: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hiperlipemia mixta (aumento concomitante de los valores plasmáticos de colesterol y triglicéridos); en la tabla 48-1 se indica la correlación entre esta clasificación y la de la OMS.

En todo caso, hay que advertir que la hiperlipoproteinemia no se acompaña necesariamente de hiperlipemia. Entre las causas de **hiperlipoproteinemia normolipémica**, destaca el aumento de los niveles en sangre de lipoproteína (a), que se asocia con riesgo de desarrollar aterosclerosis.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Entre las **pruebas de laboratorio** útiles para estudiar el metabolismo de los lípidos, lo más habitual son las determinaciones de los *niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos*, cuyos valores aconsejables, más que normales, son de 200 mg/dl y 150 mg/dl, respectivamente; la muestra de sangre debe ser obtenida en ayunas de 12 a 14 h y con abstinencia de alcohol en las 24 h precedentes.

Ahora bien, como los lípidos no circulan libres por el plasma sino que tanto los de procedencia exógena como endógena son transportados formando lipoproteínas (fig. 48.1) en las que al componente lipídico se le une otro proteico (apoproteína), también están indicadas otras pruebas complementarias dirigidas a valorar el estado de estas partículas y sus condicionantes metabólicos:

- *Inspección del plasma* de una muestra de sangre obtenida en ayunas; y del *suero*, tras almacenar dicha muestra en la nevera a 4 °C durante 12 h.

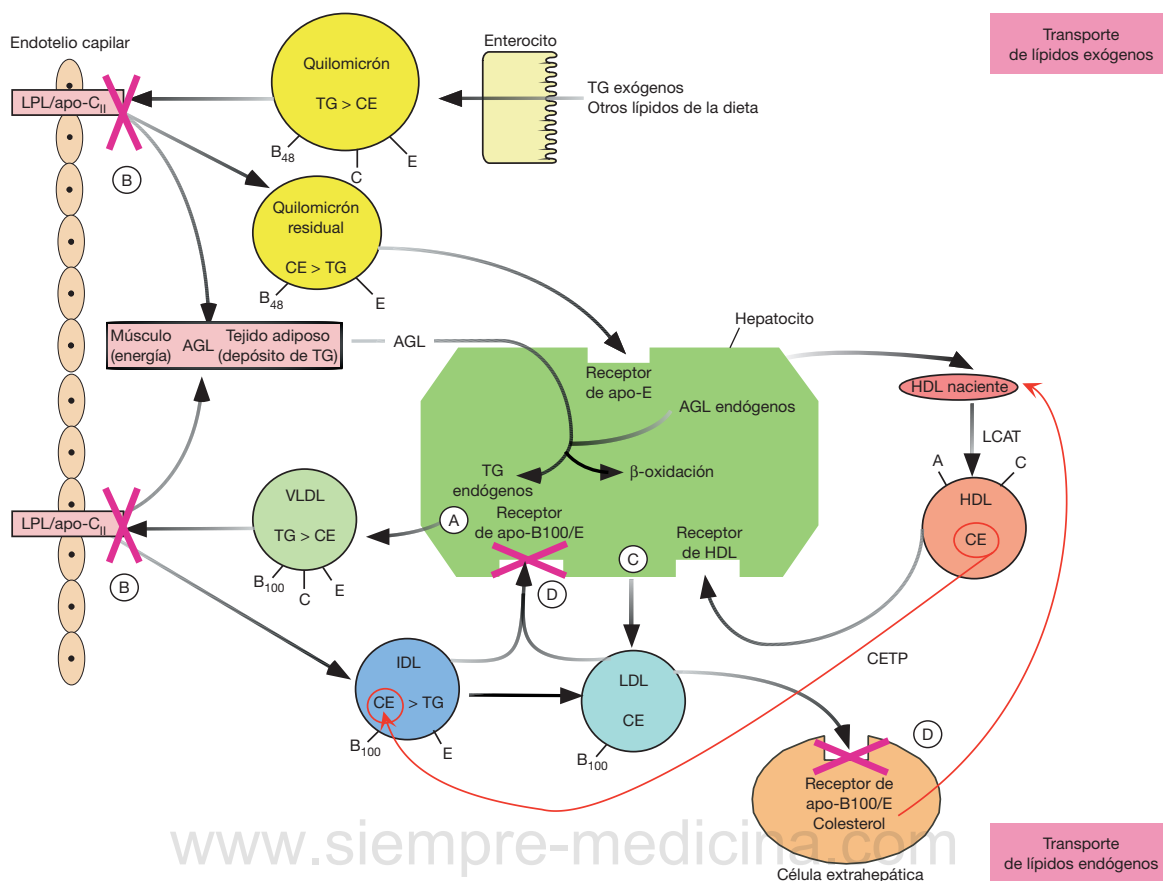


Figura 48-1

Esquema simplificado del transporte de lípidos exógenos y endógenos. Mecanismos de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Los quilomicrones están constituidos por triglicéridos (TG) exógenos hidrolizados en la luz intestinal y reesterificados en el enterocito, pequeñas cantidades de colesterol esterificado (CE) y apoproteína-B48 (apo-B48). En el torrente circulatorio adquieren especialmente apo-C_{II} y apo-E, y sus TG son hidrolizados hasta ácidos grasos libres (AGL) al entrar en contacto el quilomicrón con la lipoproteína lipasa (LPL) de las células del endotelio capilar (tejidos adiposo y muscular), actuando como cofactor de la LPL la apo-C_{II}. Los quilomicrones residuales (o remanentes) son catabolizados en el hígado, previa interacción con receptores de apo-E. Los AGL del tejido adiposo que acceden al hígado y los AGL endógenos son esterificados en TG endógenos; el conjunto formado por TG endógenos, cantidades menores de CE y apo-B100, apo-C y apo-E constituye una lipoproteína de densidad muy baja (VLDL), que se secreta a la sangre. La VLDL interacciona con LPL y apo-C_{II}, liberándose AGL y convirtiéndose en una partícula lipoproteica de densidad intermedia (IDL) que transporta más CE que TG y dispone de apo-B100 y apo-E. La IDL puede catabolizarse en el hepatocito al interactuar con el receptor de apo-B100/E o bien transformarse en una lipoproteína de densidad baja (LDL) que dispone sólo de apo-B100 y transporta exclusivamente CE. La LDL aporta CE a los tejidos extrahepáticos y al hígado, donde son catabolizadas tras interaccionar con el receptor de apo-B100/E. La lipoproteína de densidad alta (HDL) transporta colesterol desde los tejidos periféricos al hígado (transporte inverso o centrípeto). La HDL es sintetizada en el hígado como una partícula discoide (HDL naciente), y se transforma en una partícula madura, esférica, a medida que absorbe colesterol de las membranas celulares, el cual es esterificado posteriormente por acción de la enzima lecitín-colesterol-aciltransferasa (LCAT). El CE de la HDL puede ser transferido al hígado, previa interacción de la HDL con su receptor; o bien puede ser cedido a otras lipoproteínas, como la IDL (para ello interviene la proteína de transferencia de ésteres de colesterol [CETP]), que posteriormente lo transfieren al hígado.

- A) Síntesis excesiva de VLDL (p. ej., hipertrigliceridemia familiar).
- B) Defecto de degradación de VLDL y quilomicrones (p. ej., deficiencia familiar de LPL).
- C) Síntesis excesiva de LDL (p. ej., síndrome nefrótico).
- D) Defecto de degradación de LDL (p. ej., hipercolesterolemia familiar).

HIPERTRIGLICERIDEMIA

Se define por una concentración plasmática de triglicéridos por encima de 200 mg/dl. Sus posibles mecanismos son un aumento de la síntesis hepática de triglicéridos endógenos y, por tanto, de lipoproteínas de densidad muy baja (VLDL); o bien una menor degradación de las

lipoproteínas que transportan los triglicéridos exógenos y endógenos (quilomicrones y VLDL, respectivamente).

El **incremento de la síntesis de VLDL** (fig. 48-1 A) puede ser de origen hereditario, como ocurre en la *hipertrigliceridemia familiar*, en la cual las VLDL vertidas al plasma están enriquecidas en triglicéridos y son de un tamaño superior al normal. También se acompañan de

Tabla 48-1. Clasificación de las hiperlipoproteinemias (OMS, 1970)

Fenotipo	Lipoproteína sérica incrementada	Hiperlipemia
Tipo I	Quilomicrones	Hipertrigliceridemia
Tipo IIA	LDL	Hipercolesterolemia
Tipo IIB	LDL y VLDL	Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia
Tipo III	IDL	Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia
Tipo IV	VLDL	Hipertrigliceridemia
Tipo V	Quilomicrones y VLDL	Hipertrigliceridemia

una síntesis excesiva de VLDL diversas situaciones adquiridas; por ejemplo, la *diabetes mellitus* (v. cap. 47), el *consumo de alcohol* (en la oxidación hepática del etanol se consume NAD, y su disminución determina el bloqueo de la oxidación de los ácidos grasos, con su consiguiente acumulación y mayor síntesis de triglicéridos y de VLDL), la *obesidad* (v. cap. 54) y determinados medicamentos.

Una **menor degradación de quilomicrones y VLDL** (fig. 48-1 B) es lo característico de las infrecuentes deficiencias familiares de lipoproteinlipasa o de apoproteína-C_{II} (apo-C_{II}). En la insuficiencia renal crónica y en el síndrome nefrótico también se ha detectado una disminución de la actividad catalítica de la lipoproteinlipasa.

Manifestaciones

Dependiendo de la concentración que alcancen los triglicéridos en la sangre, la hipertrigliceridemia puede ser asintomática, inductora de cambios en el aspecto del plasma y del suero o determinante de manifestaciones clínicas que se agrupan en el llamado síndrome hiperquilomicronémico.

El plasma obtenido en ayunas tiene un *aspecto lactescente*; y tras 12 horas de almacenamiento de la muestra en nevera a 4 °C, el suero presenta los siguientes cambios:

- Si están aumentados los quilomicrones, se observa una capa superior cremosa que contiene dichas lipoproteínas.
- Si la hipertrigliceridemia es a expensas de un incremento de VLDL, todo el suero adquiere un aspecto opalescente.
- Cuando se elevan ambas lipoproteínas, la capa superior es cremosa y la inferior opalescente.

El **síndrome hiperquilomicronémico** se caracteriza por los siguientes datos:

- *Dolor abdominal agudo*: es manifestación de una pancreatitis atribuida a la acción lesiva de los áci-

dos grasos liberados en los capilares del páncreas al actuar sobre los triglicéridos la lipasa pancreática.

- *Hepatoesplenomegalia*: la origina la acumulación de triglicéridos en el hígado (*esteatosis hepática* o hígado graso) y en el bazo.
- *Xantomas eruptivos*: genéricamente los xantomas son tumoraciones cutáneas o tendinosas debidas al depósito de lípidos en los macrófagos localizados en dichas estructuras. En concreto, los xantomas eruptivos traducen la acumulación de triglicéridos en los macrófagos de la dermis y consisten en pequeñas pápulas amarillentas con una base eritematosa, localizadas en la región glútea, el tronco y la superficie de extensión de las extremidades.
- *Lipemia retinalis*: se denomina así al color blanquecino que adquieren los vasos de la retina por la lactescencia del plasma.

HIPERCOLESTEROLEMIA

Se define por una concentración plasmática de colesterol superior a 200 mg/dl. Lo más trascendente es la hipercolesterolemia por incremento de LDL.

Hipercolesterolemia por incremento de LDL

Su mecanismo puede ser una excesiva síntesis o un defecto degradativo de dichas lipoproteínas. Un **aumento de la síntesis hepática de LDL** (fig. 48-1 C) contribuye a elevar la concentración plasmática de colesterol en la hipercolesterolemia familiar y en la hipercolesterolemia poligénica (v. más adelante). También es, en parte, responsable de la hipercolesterolemia del síndrome nefrótico.

La **menor degradación de LDL** (fig. 48-1 D) está vinculada a la defectuosa interacción entre la apo-B100 y su receptor hepático; este mecanismo actúa en:

- *Hipercolesterolemia familiar*: tiene un origen genético monogénico y se caracteriza por una alteración funcional del receptor celular de apo-B100/E, lo que impide el reconocimiento de apo-B100 y apo-E. Por ello este trastorno afecta no sólo al aclaramiento plasmático de las LDL (que contienen apo-B100), sino también al de las IDL (que contienen apo-B100 y apo-E), con lo cual un mayor número de partículas intactas de IDL serán convertidas en LDL, lo que contribuye a aumentar aún más los niveles de colesterol en el plasma.

Un trastorno monogénico menos habitual es la denominada *apo-B100 defectuosa familiar*, en la cual existe un defecto estructural de la apo-B100 que impide el reconocimiento de dicha apoproteína por el receptor de apo-B100/E.

- **Hipercolesterolemia poligénica:** es una situación muy frecuente, aunque mal definida, en la que se ha observado tanto una mayor síntesis de LDL como una menor tasa catabólica de esta lipoproteína, ambos fenómenos determinados por factores genéticos (herencia poligénica); también intervienen en el desarrollo de la hipercolesterolemia factores ambientales, especialmente una dieta inadecuada, interactuando con los genéticos.
- **Hipotiroidismo:** la hipercolesterolemia que acompaña al hipotiroidismo se debe a una menor actividad de los receptores apo-B100/E.

Las consecuencias de la hipercolesterolemia por incremento de LDL son:

- Depósito de colesterol en la pared arterial, lo que contribuye al inicio y desarrollo de la *placa de ateroma* (v. cap. 28).
- Depósitos extravasculares de colesterol: en los macrófagos de la piel y en los tendones dan lugar a diversos tipos de xantomas. En la piel se observan *xantomas tuberosos*, unas tumoraciones amarillo-rojizas planas o exuberantes; otra modalidad son los *xantomas tendinosos*, que se localizan, por ejemplo, en los tendones extensores de los dedos de las manos y en el tendón de Aquiles. También es posible detectar *xantelasmas* (pequeñas tumoraciones aplanadas y amarillentas en los párpados) y *arco corneal* (anillo blanquecino por depósito de colesterol en la periferia de la córnea); no obstante, ambas lesiones no son específicas de hipercolesterolemia y pueden observarse en sujetos normolipémicos.

Hipercolesterolemia por incremento de HDL

La elevación de las HDL circulantes y, por tanto, del colesterol que transportan (HDL-colesterol), también es causa de hipercolesterolemia. El incremento de HDL puede producirlo, por ejemplo, una dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados, la ingesta de cantidades moderadas de alcohol o la práctica regular de ejercicio físico. Asimismo, se elevan los niveles plasmáticos de HDL en la *hiperalfalipoproteinemia familiar* (las HDL se localizan en la fracción α del lipoproteionograma electroforético); en esta situación se han detectado: *a)* un incremento de la síntesis de apo-A, que da lugar a una sobreproducción de partículas de HDL, y *b)* un déficit de proteína transportadora de ésteres de colesterol (CEPT), que altera la cesión de colesterol de las HDL a otras partículas lipoproteicas.

Dado que las HDL conducen al hígado colesterol de los tejidos periféricos (incluidas las estructuras vasculares) y, además, inhiben el desarrollo de la placa de ateroma (v. cap. 28), el incremento de HDL se asocia con un *menor riesgo cardiovascular*.

HIPERLIPEMIA MIXTA

El incremento conjunto de colesterol y triglicéridos en el plasma puede obedecer a alteraciones de origen genético o asociarse con problemas adquiridos. Los trastornos hereditarios son:

- **Hiperlipemia familiar combinada:** aumenta la síntesis hepática de apo-B y VLDL, lo que explica la hipertrigliceridemia; y parte de las VLDL se transforma posteriormente en LDL, elevándose la colesterolemia.
- **Disbetalipoproteinemia familiar:** se sintetiza una isoforma de apo-E, denominada apo-E2, que es defectuosa en cuanto a la capacidad de unirse a su receptor. Como el catabolismo de los quilomicrones residuales y de las IDL depende de la interacción entre la apo-E que contienen y los receptores hepáticos tanto de apo-E como de apo-B100/E, ambas partículas, ricas en colesterol y triglicéridos, se acumulan en la sangre. Al realizar la electroforesis de las lipoproteínas, las partículas lipoproteicas acumuladas se disponen en la banda β , que es la que normalmente corresponde a las LDL; este comportamiento eléctrico justifica el término de disbetalipoproteinemia o de enfermedad de la β ancha, que es otra forma de designar este proceso.

Diversos trastornos adquiridos citados entre las causas de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia aisladas (p. ej., diabetes mellitus, síndrome nefrótico) también pueden cursar con hiperlipemia mixta.

Las manifestaciones más relevantes de la hiperlipemia mixta son los *xantomas cutáneos* y el desarrollo de *aterosclerosis*.

HIPOLIPEMIA

HIPOCOLESTEROLEMIA

Interesa destacar la *hipoalfalipoproteinemia*, situación definida por la presencia en la sangre de concentraciones bajas de HDL y HDL-colesterol. El trastorno metabólico puede asociarse con obesidad, sedentarismo, o bien, más infrecuentemente, ser de origen genético, como en los siguientes ejemplos: *a)* defecto de apo-A, que por ser la apoproteína que contienen las HDL altera la producción de éstas; *b)* déficit de LCAT, que afecta la transformación de HDL nacientes en partículas esféricas maduras, y *c)* enfermedad de Tangier, en la que existe un catabolismo muy activo de las HDL, con el consiguiente descenso de sus niveles plasmáticos.

La disminución de HDL se acompaña de una colesterolemia baja, sobre todo el HDL-colesterol, y una acumulación de colesterol en los tejidos, un factor que

contribuye al desarrollo de aterosclerosis, con el consiguiente *riesgo cardiovascular*.

HIPOCOLESTEROLEMIA E HIPOTRIGLICERIDEMIA

Un ejemplo demostrativo es la *abetalipoproteinemia familiar*, rara enfermedad congénita en la cual existe un defecto de síntesis de lipoproteínas que contienen apo-B. Por tanto, se altera la producción de quilomicrones, porque contienen apo-B48, así como de VLDL, IDL y LDL, ya que las tres lipoproteínas disponen de apo-B100. En consecuencia, disminuyen los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol. La incapacidad para sintetizar quilomicrones en el enterocito condiciona un defecto de absorción intestinal de las grasas (esteatorrea) y de vitaminas liposolubles. El déficit vitamínico puede intervenir en el desarrollo de ciertas manifestaciones neurológicas, como ataxia cerebelosa o polineuropatía; la alteración de la composición lipídica de la membrana del hematíe los convierte en acantocitos o células espinosas.

LIPOIDOSIS

Son situaciones infrecuentes, caracterizadas por el depósito y acumulación en los lisosomas de determina-

dos lípidos complejos (esfingolípidos) procedentes de la remodelación de las estructuras celulares (los esfingolípidos son componentes de las membranas celulares). El origen de la acumulación es un defecto congénito de las enzimas lisosómicas necesarias para la degradación de dichos lípidos. Son ejemplos de lipoidosis:

- *Enfermedad de Gaucher*: se depositan cerebrósidos debido a un defecto de la β -glucocerebrosidasa.
- *Enfermedad de Niemann-Pick*: se deposita esfingomielina por una deficiencia de esfingomielinasa.
- *Enfermedad de Tay-Sachs* (idiocia familiar amaurotica): la acumulación es de gangliósidos GM2, por déficit de hexosaminidasa.
- *Leucodistrofia metacromática*: se acumulan sulfátidos a causa de una deficiencia de arilsulfatasa A.
- *Enfermedad de Krabbe*: existe un déficit de la enzima galactocerebrosidasa, con la consiguiente acumulación de galactocerebrósido.

El espectro clínico de las lipoidosis es muy variado y depende del tipo de órganos en los que se acumula el sustrato lipídico no degradado (sistema nervioso, médula ósea, hígado, bazo, etc.); son frecuentes las manifestaciones neurodegenerativas, hepatoesplenomegalia, afectación ocular, etc.

www.siempre-medicina.com

PUNTOS CLAVE

- Los lípidos plasmáticos (colesterol y triglicéridos) se transportan en forma de lipoproteínas, denominándose apoproteína el componente proteico de las mismas.
- La mayor parte de la grasa ingerida son triglicéridos, que se integran en quilomicrones sintetizados en el enterocito; los quilomicrones se hidrolizan al entrar en contacto con la lipoproteinlipasa presente en el endotelio capilar, liberándose ácidos grasos y quilomicrones residuales, que son aclarados por las células hepáticas.
- Las VLDL transportan fundamentalmente triglicéridos sintetizados en el hígado; al interaccionar con la lipoproteinlipasa se transforman en IDL, las cuales, a su vez, pueden ser aclaradas por el hepatocito o bien convertirse en LDL. Las LDL transportan la mayor parte del colesterol plasmático y lo ceden a los tejidos; el transporte de colesterol en sentido inverso (desde los tejidos al hígado) es una función de las HDL.
- Las hiperlipoproteinemias pueden ser de origen genético o presentarse en el contexto de diversas enfermedades.
- La hipertrigliceridemia obedece a un aumento de la síntesis hepática de triglicéridos endógenos, que son transportados por las VLDL, o a un defecto de degradación de quilomicrones y VLDL. Puede ser asintomática, determinar un aspecto lactescente del plasma o bien manifestarse por un síndrome hiperquilomicronémico (dolor abdominal agudo, hepatoesplenomegalia, xantomas eruptivos y lipemia *renitalis*).
- La hipercolesterolemia vinculada a un aumento de LDL puede deberse a una mayor síntesis hepática de LDL o a una menor degradación de dicha lipoproteína. Las consecuencias de la hipercolesterolemia por incremento de LDL son el desarrollo de la placa de ateroma y el depósito de colesterol en los macrófagos de la piel y los tendones, donde forman xantomas tuberosos y tendinosos, respectivamente.
- El aumento de las HDL se asocia con un menor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares porque propicia un mayor transporte de colesterol desde los vasos hacia el hígado y, además, inhibe el desarrollo de la placa de ateroma.
- Las lipoidosis se caracterizan por una acumulación de esfingolípidos en los lisosomas, a causa de un defecto congénito de las enzimas lisosómicas necesarias para su degradación.

PATOLOGÍA DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS Y DE LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

CAPÍTULO

49

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS

AMINOACIDOPATÍAS POR BLOQUEO METABÓLICO

AMINOACIDOPATÍAS POR DEFECTO DE TRANSPORTE

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DEL METABOLISMO DE LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

HIPOPROTEINEMIA E HIPERPROTEINEMIA

Hipoalbuminemia
Disminución de globulinas
Aumento de globulinas

AMILOIDOSIS

Manifestaciones

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS

Las principales pruebas de laboratorio disponibles para la caracterización de estos trastornos, también denominados aminoacidopatías, son:

- *Concentración de metabolitos en sangre y orina.*
- *Cuantificación de actividad de enzimas concretas:* se realiza en determinadas células y tejidos.
- *Análisis de ADN:* se justifica porque la mayoría de estos trastornos metabólicos tienen un origen genético.

AMINOACIDOPATÍAS POR BLOQUEO METABÓLICO

Se caracterizan por la existencia de un bloqueo en alguna de las vías metabólicas de los aminoácidos, causado por un defecto enzimático; su consecuencia es una acumulación de los metabolitos previos a la interrupción de la vía y un descenso de la síntesis de los productos posteriores al bloqueo. Las aminoacidopatías más características son:

- **Trastornos del ciclo de la urea:** su causa es un defecto de la actividad de alguna de las enzimas implicadas en la ureagénesis o biosíntesis de urea, que tiene lugar fundamentalmente en el hígado a partir del amonio derivado del catabolismo de los aminoácidos (fig. 49-1); el resultado es una acumulación de amonio, que propicia el desarrollo de encefalopatía (v. cap. 15).

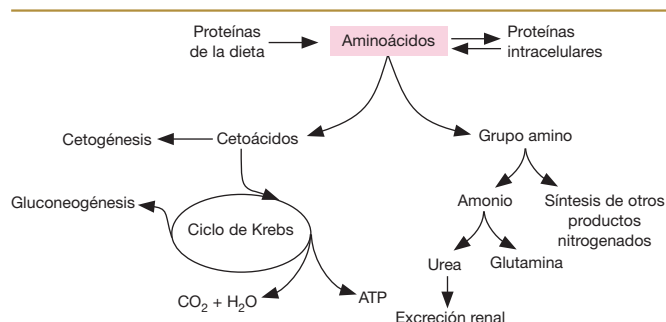


Figura 49-1

Esquema básico del metabolismo de los aminoácidos. Los aminoácidos, ya procedan exclusivamente de la hidrólisis de proteínas de la dieta (aminoácidos esenciales) o sean de síntesis endógena, se catabolizan en el hígado y en el músculo siguiendo dos vías: al perder o transferir un grupo amino se transforman en cetoácidos, que pueden ser utilizados para la cetogénesis y la neoglucogénesis o bien son catabolizados en el ciclo de Krebs; el grupo amino puede ser precursor de la síntesis de otros aminoácidos o transformarse en amonio, que se convierte en glutamina o en urea (ureagénesis), a través del ciclo de Krebs-Henseleit.

- **Trastornos del metabolismo de aminoácidos aromáticos** (fenilalanina y tirosina): se incluyen la hiperfenilalaninemia, la alcaptonuria y el albinismo.

En la *hiperfenilalaninemia* (fig. 49-2 A) está bloqueado el paso de fenilalanina a tirosina, lo que conduce a la acumulación de fenilalanina, la cual, a su vez, por una vía colateral da origen a metabolitos neurotóxicos (fenilpiruvato, fenilacetato, fenil-lactato); por eso la forma clínica más grave de hiperfenilalaninemia, denominada *fenilketonuria clásica*, cursa con retraso mental.

En la *alcaptonuria* (fig. 49-2 B) se acumula homogentisato, que da lugar a un ennegrecimiento de la orina y el sudor, así como derivados de dicho metabolito, que se depositan en el cartílago articular (ocronosis) y favorecen su degeneración (artrosis).

En el *albinismo* (fig. 49-2 C) la tirosina no puede transformarse en melanina y por ello los ojos, el pelo y la piel carecen del pigmento melánico.

- **Trastornos del metabolismo de aminoácidos ramificados** (valina, leucina e isoleucina): el ejemplo más típico es la *enfermedad del jarabe de arce* debida a una deficiencia de la deshidrogenasa que cataboliza los cetoácidos derivados de valina, leucina e isoleucina (fig. 49-3); por consiguiente, se acumulan tanto dichos aminoácidos ramificados como sus cetoácidos correspondientes, determinando cetoacidosis, retraso mental y diversas manifestaciones neurológicas; además, la presencia de tales sustancias en la orina confiere a ésta un característico olor a jarabe de arce, o azúcar quemado, que es lo que da nombre a la enfermedad.
- **Trastornos del metabolismo de aminoácidos sulfurados** (metionina y cisteína): como se observa en la figura 49-4, en el ciclo metabólico de la metionina se genera homocisteína, que puede seguir dos vías: de transulfuración hasta cisteína o de transmetilación,

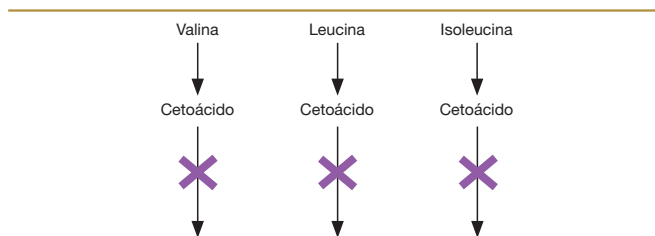


Figura 49-3 Esquema simplificado del metabolismo de aminoácidos ramificados (valina, leucina e isoleucina). Se señalan los puntos de interrupción de las vías metabólicas en la enfermedad del jarabe de arce.

incorporando metilos procedentes del 5-metil tetrahidrofolato, con lo que la homocisteína se transforma en metionina; algunas de las enzimas que intervienen en estas vías usan como cofactores la vitamina B₆ o la cobalamina. El trastorno metabólico más relevante es la denominada *hiperhomocisteinemia*, que consiste en una acumulación de homocisteína en el plasma, los tejidos y la orina (homocistinuria); puede ser debida a un déficit de la enzima dependiente de la vitamina B₆ que interviene en la transulfuración de la homocisteína (fig. 49-4 A) o a trastornos de la vía de la transmetilación, ya se trate de una deficiencia de cobalamina (fig. 49-4 B) o de la enzima que interviene en la síntesis de 5-metil tetrahidrofolato (fig. 49-4 C). El exceso de homocisteína dificulta el ensamblado normal de las fibras de colágeno, lo que explica el desarrollo de trastornos óseos (osteoporosis por alteración de la matriz ósea) y oculares (el defecto del colágeno del ligamento que suspende el cristalino condiciona una luxación de éste); además, la hiperhomocisteinemia favorece la aterosclerosis y trombosis (v. cap. 38).

AMINOACIDOPATÍAS POR DEFECTO DE TRANSPORTE

Por un defecto de proteínas transportadoras, se altera el paso de aminoácidos a través de la membrana celular (fundamentalmente de los enterocitos y de las células de los túbulos renales) o la de la de los lisosomas. Son ejemplos representativos de aminoacidopatías por **defecto del transporte transmembrana**:

- *Cistinuria*: se afecta el transporte de aminoácidos dibásicos (arginina, lisina y ornitina) y cistina, ya que todos ellos comparten el mismo sistema transportador. En consecuencia, se elimina por la orina un exceso de dichos aminoácidos y se forman cálculos renales por precipitación de la cistina; también está alterado el transporte de aminoácidos a través de la mucosa intestinal.

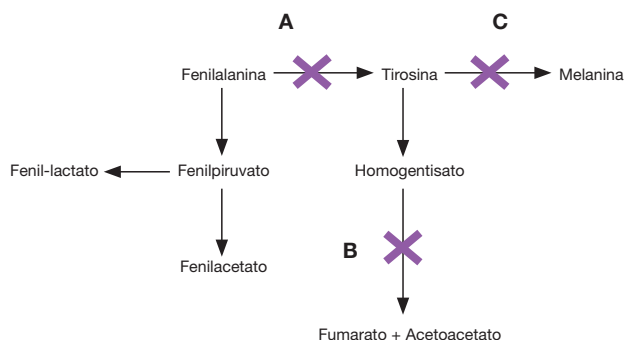


Figura 49-2 Esquema simplificado del metabolismo de aminoácidos aromáticos (fenilalanina y tirosina). A) Bloqueo metabólico causante de hiperfenilalaninemia. B) Bloqueo causante de alcaptonuria. C) Bloqueo en el albinismo.

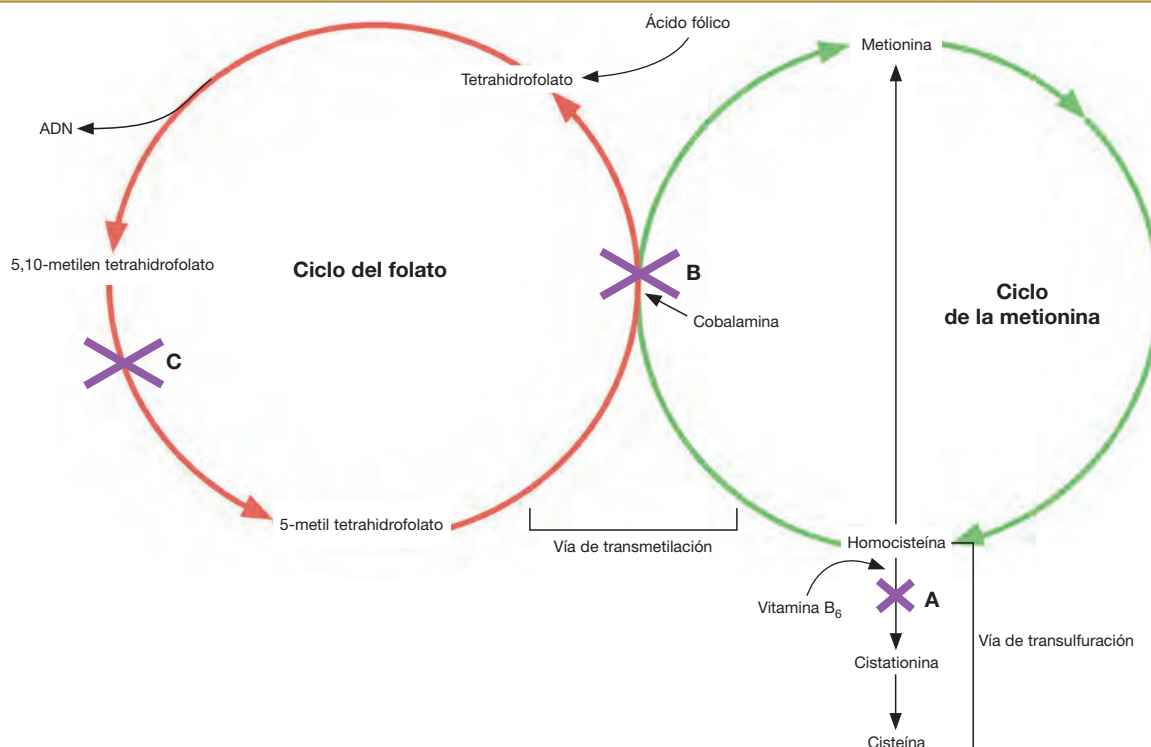


Figura 49-4 Esquema simplificado del metabolismo de los aminoácidos sulfurados (metionina y cisteína). A-C) Posibles bloqueos metabólicos causantes de hiperhomocisteinemia.

www.siempre-medicina.com

- **Enfermedad de Hartnup:** se altera el transporte intestinal y renal de aminoácidos neutros (alanina, serina, treonina, triptófano, etc.); el consiguiente déficit de triptófano determina una menor síntesis de nicotinamida, que se manifiesta por pelagra (v. tabla 54-1).

El paradigma de los **defectos del transporte en los lisosomas** es la **cistinosis** (no confundir con cistinuria), enfermedad en la que se produce una acumulación intralisosómica de cistina, donde forma precipitados; el órgano más afectado es el riñón.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DEL METABOLISMO DE LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Las principales **pruebas de laboratorio** son las que se describen a continuación:

- **Concentración total de proteínas plasmáticas** (valor normal: 6-8 g/dl).
- **Proteinograma electroforético del suero:** dependiendo de cuál sea su carga eléctrica, las proteínas plasmáticas se desplazan con distinta velocidad, lo que se traduce en cinco bandas o fracciones electroforética que configuran el proteinograma, en cada una de

las cuales se agrupan las proteínas que tienen la misma movilidad electroforética. La anchura y la intensidad del color que adquiere cada banda al ser teñidas con un colorante adecuado son proporcionales a la cantidad de proteínas presentes en la misma. El proteinograma electroforético del suero también se expresa como una curva de cinco picos, siendo el área de cada uno de ellos proporcional a la cantidad de proteínas que contiene (fig. 49-5): la primera fracción está compuesta por albúmina (concentración normal: 3,5-5,5 g/dl); a ésta le siguen, sucesivamente, la fracción de las globulinas α_1 (0,1-0,3 g/dl; agrupa la α_1 -antitripsina, lipoproteínas de densidad alta, el precursor sérico de la proteína amiloide A, etc.), globulinas α_2 (0,4-1 g/dl; contiene haptoglobina, ceruloplasmina, α_2 -macroglobulina, etc.), globulinas β (0,5-1,1 g/dl; contiene transferrina, lipoproteínas de densidad baja, proteínas del sistema del complemento), y globulinas γ (valor normal: 0,7-1,2 g/dl; agrupa a las inmunoglobulinas, excepto la IgA, que se localiza entre las fracciones β y γ , y a la proteína C reactiva).

- **Identificación y cuantificación de las inmunoglobulinas séricas:** la inmunoglobulina más abundante en el suero es la IgG (900-1.490 mg/dl), seguida de IgA (140-290 mg/dl) e IgM (70-249 mg/dl); las inmunoglobulinas IgE e IgD se hallan en pequeñas concentraciones.

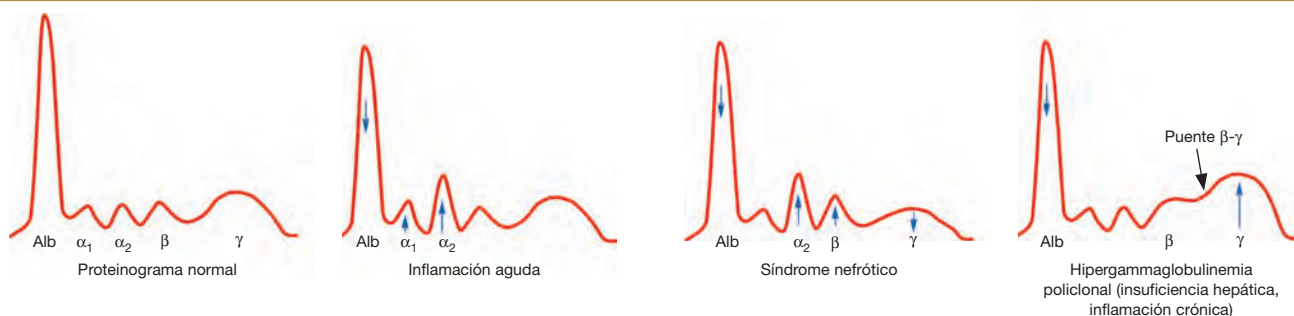


Figura 49-5 Proteinograma electroforético del suero normal y modificaciones del mismo en algunos trastornos metabólicos de las proteínas plasmáticas. Alb = albúmina.

HIPOPROTEINEMIA E HIPERPROTEINEMIA

La hipoproteinemia o disminución de la concentración total de proteínas plasmáticas corresponde habitualmente a un descenso de la concentración de albúmina en el plasma (hipoalbuminemia) o, en ocasiones, de las globulinas γ ; la hiperproteinemia traduce un aumento de la concentración de globulinas γ .

HIPOALBUMINEMIA

La disminución de la concentración plasmática de albúmina puede obedecer a un defecto de su síntesis o a una pérdida proteica:

- **Síntesis insuficiente de albúmina:** acontece en la inflamación (la albúmina es un reactante de fase aguda negativo), en la insuficiencia hepática y en algunas formas de malnutrición proteicoenergética.
- **Pérdida de albúmina:** además de ser la consecuencia de un catabolismo exagerado de las proteínas, la albúmina puede perderse en exceso por vía renal (síndrome nefrótico), digestiva (síndrome de maldigestión-malabsorción, en particular la enteropatía proteinorreica), cutánea (quemaduras extensas) y por las serosas (ascitis).

La consecuencia más notable de la hipoalbuminemia es el desarrollo de *edema* debido a una disminución de la presión oncótica del plasma; y si es muy intensa, también puede aparecer ascitis y derrame pleural.

DISMINUCIÓN DE GLOBULINAS

Se desglosan dos posibilidades fundamentales:

- **Descenso de globulinas α_1 :** la causa más relevante es el déficit de α_1 -antitripsina, puesto que esta glucoproteína supone más del 90% de la fracción α_1 . La α_1 -antitripsina se sintetiza en el hígado y forma parte de las serpinas, una familia de inhibidores de

serinproteasas. El déficit de α_1 antitripsina es un trastorno genético caracterizado por la falta de secreción hepática de dicho inhibidor enzimático, lo que impide su acceso a la sangre y se retiene en el hepatocito, donde puede intervenir en el desarrollo de hepatopatía crónica difusa (cirrosis hepática); asimismo, la menor disponibilidad de α_1 -antitripsina en el pulmón condiciona una excesiva actividad de proteasas producidas por leucocitos, lo que determina el desarrollo de un enfisema.

- **Descenso de globulinas γ :** la causa más significativa es el déficit de IgG, dado que esta inmunoglobulina representa el 80% de las globulinas γ . El estudio de los diferentes déficit inmunoglobulínicos y sus consecuencias se realiza en el capítulo 4.

AUMENTO DE GLOBULINAS

- **Incremento de globulinas α** (fracciones electroforéticas α_1 y α_2): se presenta asociado con hipoalbuminemia en cualquier inflamación aguda (fig. 49-5) (el patrón electroforético traduce el comportamiento de los reactantes de fase aguda; v. cap 2).
- **Incremento de globulinas α y β :** el aumento de las fracciones de globulinas α_2 y β , junto con un descenso preferentemente de la albúmina y, en menor medida, de globulinas γ , son los cambios más característicos del síndrome nefrótico (fig. 49-5).
- **Incremento de globulinas γ :** obedece a un aumento de inmunoglobulinas séricas como consecuencia de una mayor síntesis de las mismas en las células plasmáticas. Este apartado sólo se refiere al aumento de producción de inmunoglobulinas en respuesta a estímulos antigénicos; el exceso de inmunoglobulinas secretado de forma autónoma por un clon de células linfoides neoplásicas no es un trastorno metabólico sino neoplásico, y como tal se trata en el capítulo 37 (v. Gammopatías monoclonales).

La hipergammaglobulinemia se observa en: a) inflamación crónica, porque en esta circunstancia existe una activación persistente del sistema inmune

por estímulos antigénicos mantenidos (la hipergammaglobulinemia se asocia con hipoalbuminemia, y *b*) insuficiencia hepática, ya que, al existir un menor aclaramiento por parte de las células de Kupffer de los antígenos de procedencia intestinal, éstos acceden directamente a la circulación general y producen hiperestimulación del sistema inmune (la hipergammaglobulinemia se asocia asimismo con hipoalbuminemia). Como en ambas situaciones los antígenos son de naturaleza diversa, también lo son los clones de linfocitos B que resultan activados por aquéllos (activación policlonal). En consecuencia, las inmunoglobulinas secretadas son heterogéneas, lo que hace que se desplacen con distinta velocidad en el campo electroforético, traduciéndose en el proteinograma por una banda ancha y difusa (y en el registro gráfico por un pico ancho) en la fracción de las globulinas γ (*hipergammaglobulinemia policlonal*) (fig. 49-5). Dicho aspecto contrasta con la banda densa, estrecha y homogénea (o pico estrecho y alto en registro gráfico) propia del componente M de las gammopatías monoclonales (v. fig. 37-5). En las hepatopatías crónicas, además, la banda policlonal de la fracción de las globulinas γ tiende a solaparse con la de las globulinas β , dando lugar a una aparente fusión de ambas fracciones electroforéticas, lo que se conoce como «puente» β - γ (fig. 49-5); a ello contribuye el incremento preferente de IgA, cuya movilidad electroforética se sitúa entre las zonas β y γ .

AMILOIDOSIS

Bajo esta denominación se engloba un conjunto de cuadros clínicos heterogéneos derivados del depósito y

acumulación en diversos órganos y sistemas de una sustancia proteica denominada amiloide (este término significa «similar al almidón» y se introdujo porque inicialmente el aspecto de la sustancia amiloide sugería esta comparación). La amiloide está constituida por fibrillas cuya particular configuración molecular terciaria (disposición plegada β) hace que sean insolubles y resistentes a la digestión proteolítica y a la fagocitosis, y condiciona la birrefringencia típica de la sustancia amiloide cuando se tiñe con rojo Congo y se observa con luz polarizada. Desde un punto de vista bioquímico se distinguen dos constituyentes proteicos en la amiloide: *a*) una proteína fibrilar que forma las fibrillas y es específica de cada variedad de amiloidosis, y *b*) el llamado componente P, derivado de una glucoproteína plasmática que se sintetiza en el hígado y cuyas características son las mismas en todas las formas de amiloidosis.

Las diversas modalidades de amiloidosis se denominan con dos letras: la primera es la A del vocablo amiloide y la segunda se refiere a la proteína fibrilar específica; asimismo, según la distribución de los depósitos de amiloide, se distinguen amiloidosis sistémicas (depósitos de amiloide en varios tejidos) y localizadas (depósito selectivo en determinados órganos). De acuerdo con estos criterios, las formas más frecuentes de **amiloidosis sistémica** son la amiloidosis AL, cuya proteína fibrilar son fragmentos de cadenas ligeras (L) de las inmunoglobulinas, y la AA, cuya proteína fibrilar es la A. Entre las variedades de **amiloidosis localizada**, conviene citar la amiloidosis endocrina (p. ej., depósito de amiloide en el páncreas) y la cerebral (p. ej., depósito de amiloide en los vasos cerebrales).

En líneas generales, la génesis de la fibrilla amiloide y, por tanto, de la sustancia amiloide (**amiloidogénesis**) requiere dos condiciones fundamentales (fig. 49-6):

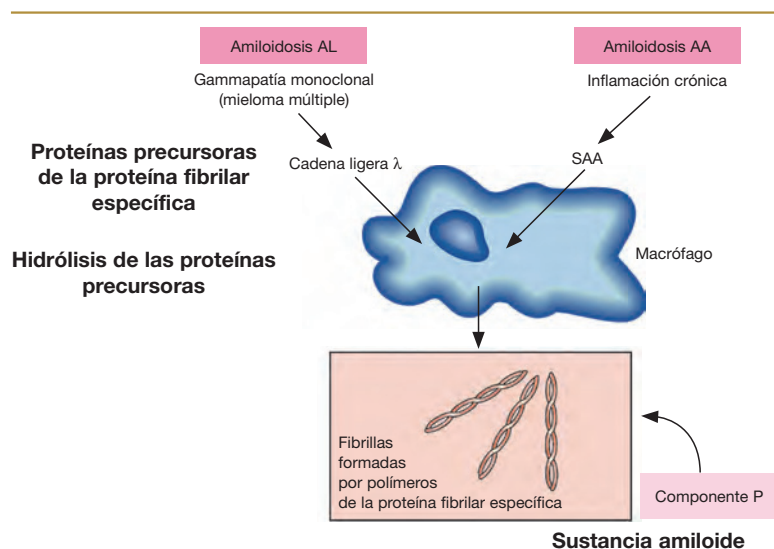


Figura 49-6

Amiloidogénesis. La amiloidosis AL se asocia con gammopatías monoclonales, ejemplarizadas por el mieloma múltiple, en las que un clon de células neoplásicas secreta cadenas ligeras λ de inmunoglobulinas, precursoras de la proteína fibrilar específica de ese tipo de amiloidosis. En la amiloidosis AA la proteína fibrilar específica proviene de la proteína precursora sérica SAA, un reactante de fase aguda de la inflamación. De la hidrólisis de las proteínas precursoras en el interior de macrófagos surgen proteínas fibrilares específicas, que se polimerizan fuera del fagocito constituyendo así las fibrillas amiloides, a las cuales se les añade aún un componente P, común para ambos tipos de amiloidosis.

- Primera: *mayor síntesis de proteínas plasmáticas precursoras de las proteínas fibrilares* durante un período prolongado de tiempo. En la amiloidosis AL las proteínas precursoras plasmáticas son cadenas ligeras (sobre todo λ) de las inmunoglobulinas; de ahí que este tipo de amiloidosis se asocie con gammapatías monoclonales, generalmente un mieloma múltiple (v. cap. 37). En la amiloidosis AA la proteína específica A deriva del denominado precursor sérico de la proteína amiloide A (SAA), un reactante de fase aguda (v. cap. 2); por ello la amiloidosis AA es secundaria a procesos inflamatorios crónicos.
- Segunda: *hidrólisis de las proteínas precursoras plasmáticas* en el seno de los macrófagos, transformándose en la proteína fibrilar específica; una vez fuera del fagocito, esta proteína constituye la fibrilla amiloide definitiva mediante un proceso de polimerización.

La sustancia amiloide queda finalmente configurada al añadirse a las fibrillas el componente P, que probablemente facilita el depósito de aquéllas en los tejidos.

MANIFESTACIONES

Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis dependen de la distribución y cuantía de los depósitos de amiloide. En la amiloidosis sistémica destacan la afectación del riñón (síndrome nefrótico, insuficiencia renal), del corazón (insuficiencia cardíaca), del aparato digestivo (macroglosia, hepatomegalia, síndrome de malabsorción) y de la piel (equimosis).

En cuanto a las formas localizadas, el depósito de amiloide en el cerebro es un factor de riesgo de hemorragia cerebral y contribuye al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer; la amiloidosis pancreática podría estar implicada en la génesis de la diabetes mellitus de tipo 2.

PUNTOS CLAVE

- Las aminoacidopatías consisten en bloqueos de las vías metabólicas de los aminoácidos o en defectos del transporte de los aminoácidos a través de la membrana celular o de la membrana de los lisosomas.
- La hipoproteinemia traduce generalmente un descenso de la concentración plasmática de albúmina (hipoalbuminemia); la hipoalbuminemia se debe a un descenso de la síntesis de albúmina (inflamación, insuficiencia hepática, malnutrición) o a una pérdida de dicha proteína (síndrome nefrótico y otros).
- La causa habitual de una hiperproteinemia es el aumento de la concentración de las inmunoglobulinas séricas, y esto se manifiesta en la electroforesis del suero (proteinograma) por una banda policlonal (inflamación crónica, insuficiencia hepática) o monoclonal en la zona de las globulinas γ .
- El aumento de las globulinas séricas α junto con un descenso de la albúmina se observa en la inflamación aguda; el aumento de las globulinas séricas α_2 y β asociado con una disminución preferente de la albúmina es característico del síndrome nefrótico.
- En la amiloidosis se acumula en diversos órganos y sistemas una sustancia proteica (amiloide) identificable por su birrefringencia cuando se tiñe con rojo Congo. La sustancia amiloide está compuesta por fibrillas cuyo constituyente es una proteína fibrilar específica, diferente en cada variedad de amiloidosis, y otra proteína denominada componente P, que es la misma en todas las formas de amiloidosis.
- Las formas más frecuentes de amiloidosis sistémica son la AL, cuya proteína fibrilar está formada por fragmentos de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas; y la AA, cuya proteína fibrilar es la A. En la amiloidosis sistémica se afectan principalmente el riñón, el corazón, el aparato digestivo y la piel.

PATOLOGÍA DEL METABOLISMO DE LAS PURINAS Y DE LAS PORFIRINAS

CAPÍTULO

50

PATOLOGÍA DEL METABOLISMO DE LAS PURINAS

Hiperuricemia

PATOLOGÍA DEL METABOLISMO DE LAS PORFIRINAS

Porfirias

PATOLOGÍA DEL METABOLISMO DE LAS PURINAS

La patología del metabolismo de las purinas, cuya representación simplificada se muestra en la figura 50-1, tiene las siguientes formas de expresarse en la práctica clínica:

- **Hiperuricemia** o aumento de la concentración sérica de urato: es el trastorno más frecuente. La hiperuricemia puede ser asintomática o presentarse en el contexto de una enfermedad denominada gota.
- **Litiasis renal**: es la consecuencia de una excreción urinaria excesiva de ácido úrico o de otros metabolitos de las purinas como, por ejemplo, la xantina en la infrecuente xantínuria hereditaria por déficit de la enzima xantina oxidasa.
- **Otros trastornos**: ciertos defectos enzimáticos del metabolismo de las purinas se asocian con alteraciones neurológicas, inmunodeficiencia, anemia hemolítica o megaloblástica y miopatía.

HIPERURICEMIA

Se define como una concentración sérica de urato igual o superior a 7 mg/dl en el hombre y 6 mg/dl en la mujer. Los mecanismos determinantes de la misma son

una síntesis excesiva de ácido úrico o un defecto de su excreción renal, que es el mecanismo más frecuente de hiperuricemia.

Aumento de la síntesis de ácido úrico (fig. 50-1)

Lo más frecuente es que su origen sea desconocido (hiperuricemia primaria). En el aumento de síntesis de ácido úrico asociado a una causa concreta interviene alguno de los mecanismos siguientes:

- **Incremento del catabolismo del ATP**: provoca un aumento de la producción de ácido adenílico, que se transforma en ácido inosínico y, siguiendo la vía catabólica de las purinas, finalmente se genera un exceso de ácido úrico. Este mecanismo explica la hiperuricemia asociada, por ejemplo, con el consumo de alcohol o con un ejercicio físico intenso.
- **Aumento del catabolismo de los ácidos nucleicos**: trae consigo una mayor síntesis de nucleótidos purínicos, y sus repercusiones metabólicas son las mismas que han sido expuestas en el epígrafe anterior. Se observa en situaciones en las que aumenta el recambio celular, como, por ejemplo, síndromes mieloproliferativos y linfoproliferativos, sobre todo cuando son tratados con quimioterapia, ya que en esas condiciones se produce una destrucción celular masiva (*síndrome de lisis tumoral*). La ingestión excesiva de alimentos que aportan gran cantidad de núcleos celulares, como las vísceras, no suele producir por sí sola hiperuricemia.
- **Trastornos enzimáticos**: los ejemplos más demostrativos son el aumento de actividad de la enzima fosforribosilpirofosfato sintetasa (PRPPs) y la deficiencia de la enzima hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (HPRT). El *aumento de actividad de PRPPs* condiciona un aumento del contenido intracelular de fosforribosilpirofosfato, por lo que se intensifica la biosíntesis *de novo* de las purinas y éstas, al catabolizarse en exceso, generan más ácido úrico de lo normal.

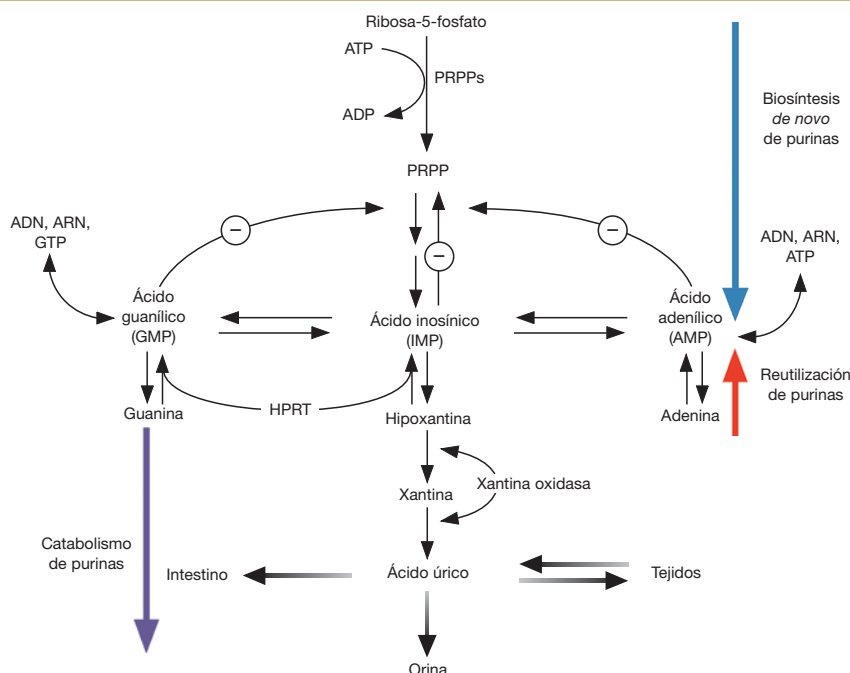


Figura 50-1 Representación simplificada del metabolismo de las purinas. Además de proceder del catabolismo de los ácidos nucleicos, las purinas pueden ser sintetizadas *de novo* a partir de la ribosa-5-fosfato, con intervención de la enzima fosforribosilpirofosfato sintetasa (PRPPs). El producto final de esta vía metabólica es un nucleótido purínico, el ácido inosínico (o inosinmonofosfato, IMP), con posibles interconversiones entre éste y otros dos nucleótidos, los ácidos adenílico (o adenosinmonofosfato, AMP) y guanílico (o guanosinmonofosfato, GMP). Los nucleótidos se transforman en nucleósidos (inosina, adenosina, guanosina; paso no representado en la figura), y éstos se convierten en purinas (hipoxantina, adenina y guanina). Los nucleótidos inhiben su propia síntesis, actuando mediante un mecanismo de retroalimentación negativa sobre la biosíntesis *de novo* de las purinas. Los ácidos inosínico, adenílico y guanílico también pueden sintetizarse por reutilización de purinas, con intervención, entre otras enzimas, de la hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT). En el hombre el catabolismo de las purinas culmina con la síntesis de ácido úrico: la hipoxantina se transforma en xantina y ésta en ácido úrico, interviniendo en ambos pasos la enzima xantina oxidasa. Dos tercios del total de ácido úrico se excretan por el riñón por un complejo proceso secuencial de filtración, reabsorción y secreción posreabsorbtiva. En la orina la mayor parte del ácido úrico no está disociada, por ser un ácido débil, pero en la sangre, en otros fluidos corporales y en los tejidos la mayoría de ácido úrico se halla en forma ionizada como anión urato, que se une al sodio para formar urato monosódico.

En el *déficit de HPRT* no se reutilizan las purinas hipoxantina y guanina para la síntesis de los correspondientes nucleótidos purínicos, los ácidos inosínico y guanílico, respectivamente. La hiperuricemia surge al haber una mayor disponibilidad de purinas para ser catabolizadas en ácido úrico, ya que, además de no reutilizarse para sintetizar nucleótidos, también se generan en exceso porque la depleción de dichos nucleótidos trae consigo una liberación del freno que éstos imponen a la biosíntesis *de novo* de las purinas.

Defecto de la excreción renal de ácido úrico

Se distingue, por un lado, el descenso de la secreción tubular de ácido úrico, de causa desconocida (hiperuricemia primaria); y, por otro lado, el defecto de la excreción renal de ácido úrico asociado con determinadas situaciones, entre las cuales la más frecuente es la *insuficiencia renal*, tanto intrínseca (hiperuricemia por disminución del filtrado glomerular

de uratos) como prerrenal (disminución del filtrado glomerular de uratos y aumento de la reabsorción tubular de ácido úrico). También se incluye en este apartado la hiperuricemia asociada con cetoacidosis diabética o alcohólica y con acidosis láctica, ya que las sustancias ácidas generadas (cuerpos cetónicos y lactato, respectivamente) inhiben, a través de un mecanismo competitivo, la secreción tubular de ácido úrico.

Manifestaciones

La sobresaturación de uratos en los tejidos y fluidos corporales promueve la constitución de precipitados formados por cristales de urato monosódico. Este hecho es lo que caracteriza a la **gota**, cuyas manifestaciones más típicas son las siguientes:

- **Artritis gotosa aguda:** es una sinovitis debida a la presencia de cristales de urato monosódico libres en la cavidad articular.

- **Tofos:** son agregados de cristales de urato monosódico rodeados por una reacción inflamatoria granulomatosa. Se identifican como nódulos visibles y palpables en los cartílagos de la oreja, los tendones, las bolsas sinoviales y el tejido celular subcutáneo. Los tofos periarticulares persistentes pueden llegar a destruir las estructuras de la articulación adyacente, originando una artropatía degenerativa (*gota tofácea crónica*).
- **Litiasis úrica:** el aumento de síntesis de ácido úrico y el correspondiente incremento de su excreción urinaria condicionan su precipitación y cristalización en la vía urinaria.
- **Otras manifestaciones:** en el infrecuente *síndrome de Lesch-Nyhan* debido a la ausencia de la enzima HPRT, además de gota, los pacientes presentan manifestaciones neurológicas extrapiramidales (la actividad de la HPRT parece necesaria para un adecuado desarrollo del sistema dopaminérgico) y una tendencia compulsiva a la automutilación.

En la denominada **nefropatía úrica aguda** aumenta la excreción renal de ácido úrico sin que se asocien datos clínicos propios de gota. Se trata de un insuficiencia renal aguda por obstrucción tubular causada por el depósito de cristales de ácido úrico; se observa en el síndrome de lisis tumoral, ya que determina un aporte masivo de ácido úrico al riñón. La **nefropatía «gotosa»**, caracterizada por el depósito de cristales de ácido úrico en el intersticio renal, es un hallazgo de significado patológico.

co incierto que sólo excepcionalmente se presenta en el contexto de una gota.

PATOLOGÍA DEL METABOLISMO DE LAS PORFIRINAS

La patología del metabolismo de las porfirinas tiene su expresión más característica en las porfirias.

PORFIRIAS

Son un conjunto de enfermedades cuyo origen es un defecto, generalmente congénito, de alguna de las enzimas que interviene en la biosíntesis del hem (fig. 50-2), lo que determina un bloqueo de dicha vía metabólica. Puesto que la médula ósea y el hígado son las principales estructuras en las que tiene lugar la biosíntesis del hem, las porfirias se han clasificado en eritropoyéticas y hepáticas, dependiendo de la localización predominante del defecto metabólico. Por otra parte, la interrupción de la vía metabólica puede estar ubicada al inicio de la misma (bloqueo precoz) o en un punto más avanzado (bloqueo tardío). El bloqueo enzimático tiene las siguientes consecuencias generales:

- **Acumulación de metabolitos previos al bloqueo:** son los causantes de las manifestaciones clínicas de las porfirias.

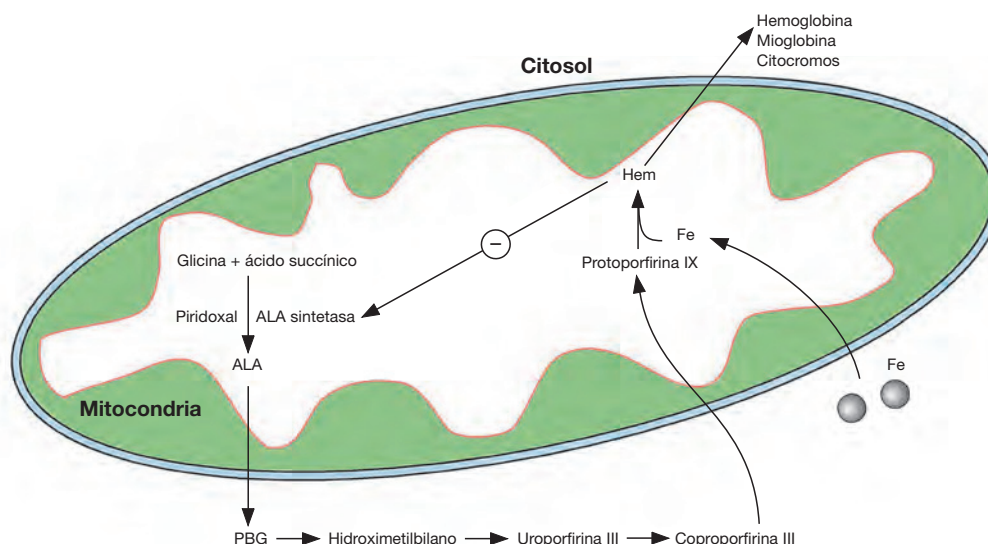


Figura 50-2 Representación simplificada de la biosíntesis del hem. La biosíntesis del hem se inicia con la unión de glicina y ácido succínico en el interior de la mitocondria, originándose ácido δ -aminolevulínico (ALA); en esta reacción interviene la enzima ALA sintetasa y actúa como coenzima el fosfato de piridoxal, que es la forma activa de la vitamina B₆. Tras difundir al citosol, el ALA se transforma en porfobilinógeno (PBG) (ambas sustancias también se denominan precursores de las porfirinas), hidroximetilbilano, uroporfirina III y coproporfirina III, que en el interior de la mitocondria se transforma en protoporfirina IX. Ésta se une con hierro formando el hem, que constituye el grupo prostético de la hemoglobina, la mioglobina y los citocromos. Las principales estructuras en las que se sintetiza el hem son la médula ósea eritropoyética (eritroblastos) y el hígado. El hem controla su propia biosíntesis mediante un mecanismo de retroalimentación negativa inhibitorio de la actividad de la enzima ALA sintetasa.

- **Disminución de la biosíntesis del hem:** considerando el control que, por un mecanismo de retroalimentación negativa, ejerce el hem sobre la actividad de la aminolevulínico sintetasa (ALA sintetasa), se comprende que un descenso de la síntesis del hem desinhiba dicha enzima y se active la cadena biosintética hasta el punto bloqueado de la misma. Esta activación puede llegar a normalizar la producción de hem, pero a costa de aumentar aún más la síntesis de los metabolitos que preceden al bloqueo y, por tanto, hacer más intensa su acumulación.

Bloqueo precoz de la cadena biosintética del hem

Este tipo de bloqueo es el que se produce, de forma paradigmática, en la denominada *porfiria aguda intermitente*, un tipo de porfiria hepática. Su consecuencia directa es una acumulación de los precursores de las porfirinas, el ácido δ -aminolevulínico (ALA) y el porfobilinógeno (fig. 50-3). El bloqueo metabólico se hace aún más patente cuando se administran ciertos medicamen-

tos (p. ej., barbitúricos o anticonceptivos) o tóxicos (p. ej., alcohol) que activan, directa o indirectamente, la ALA sintetasa, ya que ello propicia una mayor acumulación de ALA y porfobilinógeno. La **acumulación de ALA y profobilinógeno** en los tejidos da lugar a las manifestaciones siguientes (fig. 50-3):

- **Manifestaciones neurológicas:** se instauran de forma aguda (*crisis porfírica*) al administrar los medicamentos o tóxicos citados, y consisten fundamentalmente en dolor abdominal agudo (lo más característico), disfunción del sistema nervioso autónomo (p. ej., trastornos de la motilidad gastrointestinal, taquicardia, hipertensión arterial), polineuropatía y trastornos psíquicos. Dichas manifestaciones se han puesto en relación tanto con la acción neurotóxica de ALA como con un déficit de hem en el sistema nervioso.
- **Aumento de la excreción urinaria de ALA y porfobilinógeno:** aunque ambos productos son incoloros, es característico que la orina adquiera un color oscuro

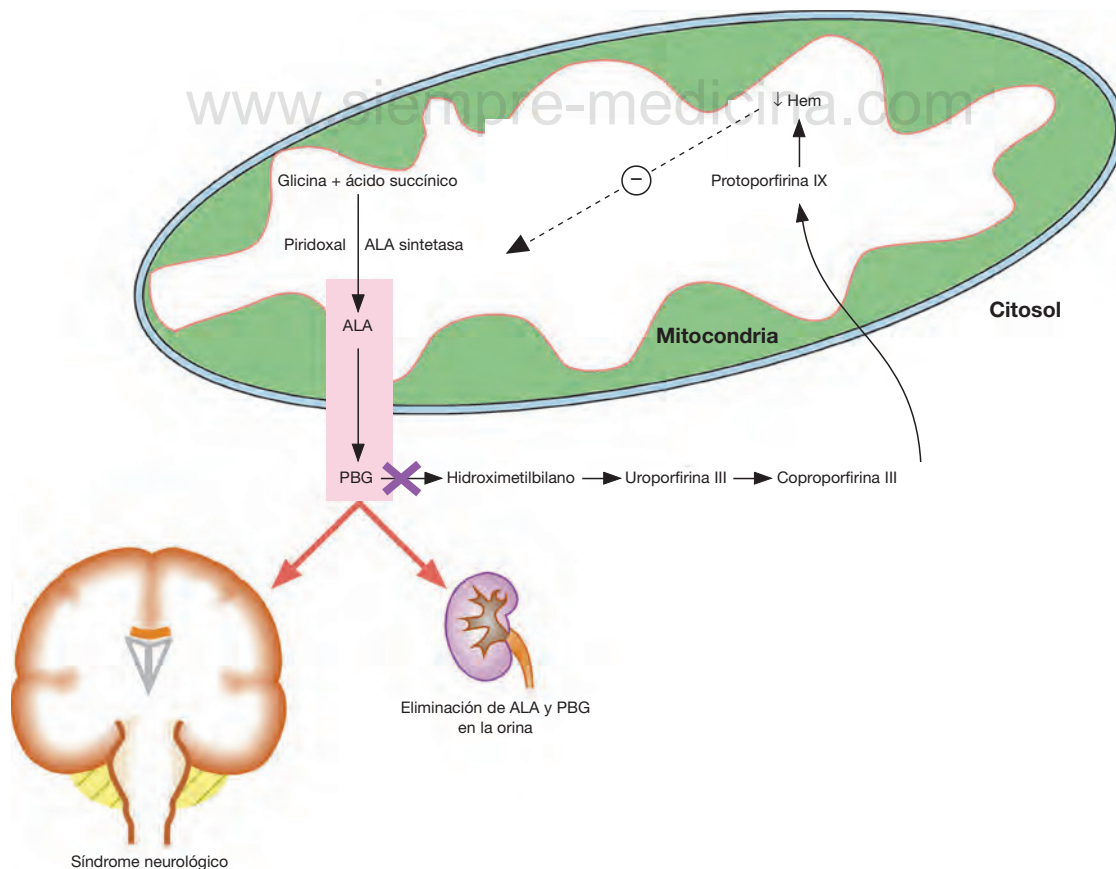


Figura 50-3 Bloqueo precoz de la biosíntesis del hem y principales manifestaciones del mismo. Se representa el bloqueo metabólico de la porfiria aguda intermitente. Debido al bloqueo, se acumulan ácido δ -aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG), precursores de las porfirinas, y disminuye la síntesis de hem; la disminución de hem conlleva, en virtud de un mecanismo de retroalimentación negativa, una activación de la ALA sintetasa, intensificándose aún más la acumulación de ALA y PBG.

cuando se expone a la luz o al aire debido a la polimerización del porfobilinógeno.

Bloqueo tardío de la cadena biosintética del hem

Dos ejemplos representativos debidos a esta modalidad de bloqueo son la *porfiria cutánea tarda* (fig. 50-4 A), en la que la alteración metabólica se produce preferentemente en el hígado (este tipo de porfiria es la más frecuente en nuestro medio), y la *protoporfiria eritropoyética* (fig. 50-4 B), cuyo defecto metabólico se localiza fundamentalmente en los eritroblastos. En ambas situaciones se produce la **acumulación de las porfirinas** previas al bloqueo, lo que determina las manifestaciones siguientes (fig. 50-4):

- **Lesiones cutáneas por fotosensibilización:** es el dato más típico. Las porfirinas acumuladas ejercen una acción fotosensibilizante porque tienen la capacidad de absorber energía de la luz solar y cederla posteriormente a moléculas de oxígeno, generándose así radicales libres de oxígeno inductores de las lesiones cutáneas. Éstas aparecen tras la exposición solar, inicialmente formando ampollas y erosiones, y más tarde costras y cicatrices; asimismo, las regiones expuestas al sol suelen presentar hiperpigmentación y crecimiento del pelo, que protegen a la piel frente a la radiación lumínica.
- **Lesión hepática:** el depósito de porfirinas en el hígado se identifica por la fluorescencia roja que emite el tejido hepático al examinar con luz ultravioleta una muestra del mismo obtenida por biopsia.
- **Manifestaciones hematológicas:** cuando el trastorno metabólico es predominantemente eritropoyético, las porfirinas acumuladas en los hematíes hacen que éstos adquieran un aspecto fluorescente al observarlos con luz ultravioleta (*fluorocitos*), y a veces se produce hemólisis.
- **Aumento de la excreción de porfirinas:** las porfirinas hidrosolubles, como la uroporfirina acumulada en la

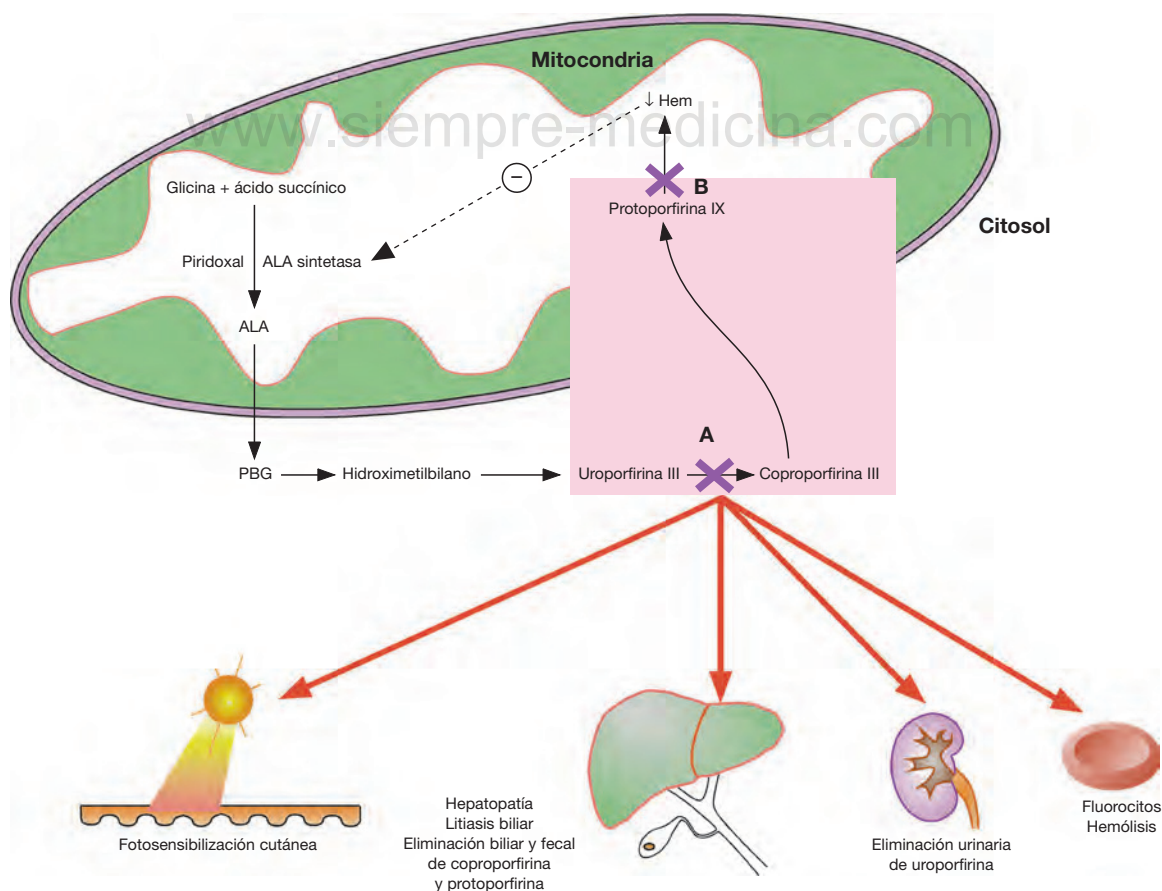


Figura 50-4 Bloqueo tardío de la biosíntesis del hem y principales manifestaciones del mismo. Se representan dos ejemplos: el bloqueo metabólico de la porfiria cutánea *tarda* (A) y el de la protoporfiria eritropoyética (B); en la primera se acumula uroporfirina, y en la segunda se acumulan protoporfirina IX y coproporfirina III. En ambas situaciones disminuye la síntesis de hem, lo que conlleva, en virtud de un mecanismo de retroalimentación negativa, la activación de la ALA sintetasa, y una mayor acumulación de las citadas porfirinas.

porfiria cutánea *tarda*, se excretan en exceso por la orina y le confieren un aspecto rojo oscuro; su presencia se comprueba por la emisión de fluorescencia al iluminar la orina con luz ultravioleta. Por el contrario,

la protoporfirina y la coproporfirina, acumuladas en la protoporfiria eritropoyética, se eliminan con la bilis y se detectan en las heces, pudiendo formarse cálculos biliares constituidos por dicho metabolito.

PUNTOS CLAVE

- Las purinas (adenina, guanina, xantina, hipoxantina) proceden del catabolismo de los ácidos nucleicos contenidos en los alimentos y de los liberados al destruirse las células del organismo; asimismo, pueden ser sintetizadas *de novo*. Las purinas también pueden reutilizarse para la síntesis de nucleótidos purínicos, y el producto final de su catabolismo es el ácido úrico. Mientras que la mayor parte del ácido úrico se excreta por la orina como tal ácido, en la sangre y otros fluidos corporales se halla en forma de urato.
- El principal trastorno del metabolismo de las purinas es la hiperuricemia (aumento de la concentración de uratos en la sangre). La hiperuricemia puede ser debida a un aumento de la síntesis de ácido úrico (p. ej., hipercatabolismo de los ácidos nucleicos o sin causa conocida) o, más frecuentemente, a un defecto de su excreción renal (p. ej., insuficiencia renal o de causa desconocida).
- La consecuencia fundamental de la hiperuricemia es la gota, enfermedad que se caracteriza por la formación de cristales de urato monosódico como consecuencia de la sobresaturación de uratos en los tejidos y los fluidos corporales. Las principales manifestaciones de la gota son artritis, formación de tofos en partes blandas y litiasis urinaria.
- Las porfirias son enfermedades debidas a un déficit, generalmente congénito, de alguna de las enzimas que intervienen en la biosíntesis del hem; además de disminuir la producción de hem, el bloqueo metabólico determina la acumulación de los metabolitos previos al mismo.
- El bloqueo precoz de la cadena biosintética del hem produce una acumulación de los precursores de las porfirinas (ALA y porfobilinógeno), que da lugar a diversas manifestaciones neurológicas y a un aumento de la excreción por la orina de dichos precursores.
- El bloqueo tardío de la cadena biosintética del hem determina una acumulación de porfirinas, cuyas consecuencias más características son lesiones cutáneas por sensibilización a la luz solar (fotosensibilización) y eliminación de un exceso de porfirinas por la orina o las heces. Este tipo de bloqueo es la causa de la porfiria cutánea *tarda*, la modalidad más frecuente de porfiria en nuestro medio.

PATOLOGÍA DEL METABOLISMO DEL HIERRO Y DEL COBRE*

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

DÉFICIT DE HIERRO: FERROPENIA

Manifestaciones

SOBRECARGA DE HIERRO: HEMOCROMATOSIS Y HEMOSIDEROSIS

Manifestaciones

DISTRIBUCIÓN ANORMAL DE HIERRO

PATOLOGÍA DEL METABOLISMO DEL COBRE

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Las principales pruebas de laboratorio están destinadas a conocer el estado de los diferentes compartimentos corporales en los que se distribuye el hierro (fig. 51-1). Para la valoración del **hierro circulante** se determinan:

- *Sideremia*, o concentración de hierro en la sangre (valor normal: 50-150 µg/dl).
- *Concentración de transferrina sérica* (valor normal: 170-290 mg/dl).
- *Capacidad total del suero para fijar hierro* (valor normal: 210-360 µg/dl): el resultado de esta determinación equivale al del análisis de la transferrina sérica.
- *Índice de saturación de la transferrina* (normal: 20-50%): se obtiene mediante un cálculo simple:

$$\frac{\text{Sideremia} \times 100}{\text{Capacidad total del suero para fijar hierro}}$$

El estudio del **hierro funcional** se lleva a cabo midiendo:

- *Concentración en la sangre de hemoglobina, valor del hematocrito e índices eritrocitarios* (v. cap. 36).
- *Concentración en la sangre del receptor soluble de la transferrina*.

Por último, el **hierro contenido en los depósitos** se evalúa mediante:

- *Concentración de ferritina en el suero* (valor normal: 20-300 ng/ml): al interpretar sus resultados no hay que olvidar que, por tratarse de un reactante de fase aguda, la ferritina sérica aumenta cuando existe un proceso inflamatorio subyacente; también se eleva en hepatopatías y neoplasias, porque se libera a la sangre ferritina contenida en los tejidos afectados.
- *Estudios histoquímicos*: utilizando la reacción de Perls es posible valorar el hierro contenido en el sistema mononuclear fagocítico de la médula ósea y en las células precursoras de los hematíes. También se puede cuantificar por métodos histoquímicos la cantidad de metal existente en un fragmento de hígado obtenido por biopsia.

Otras pruebas de uso menos común para conocer el estado del metabolismo del hierro son la medida de la protoporfirina eritrocitaria libre y los estudios de ferrocinética, administrando ^{59}Fe .

DÉFICIT DE HIERRO: FERROPENIA

La ferropenia es un trastorno muy habitual y sus posibles mecanismos son:

- **Ingreso insuficiente de hierro**: es lo que ocurre cuando la biodisponibilidad del hierro contenido en la die-

*En recuerdo de mi maestro, el Profesor Sisinio de Castro†.

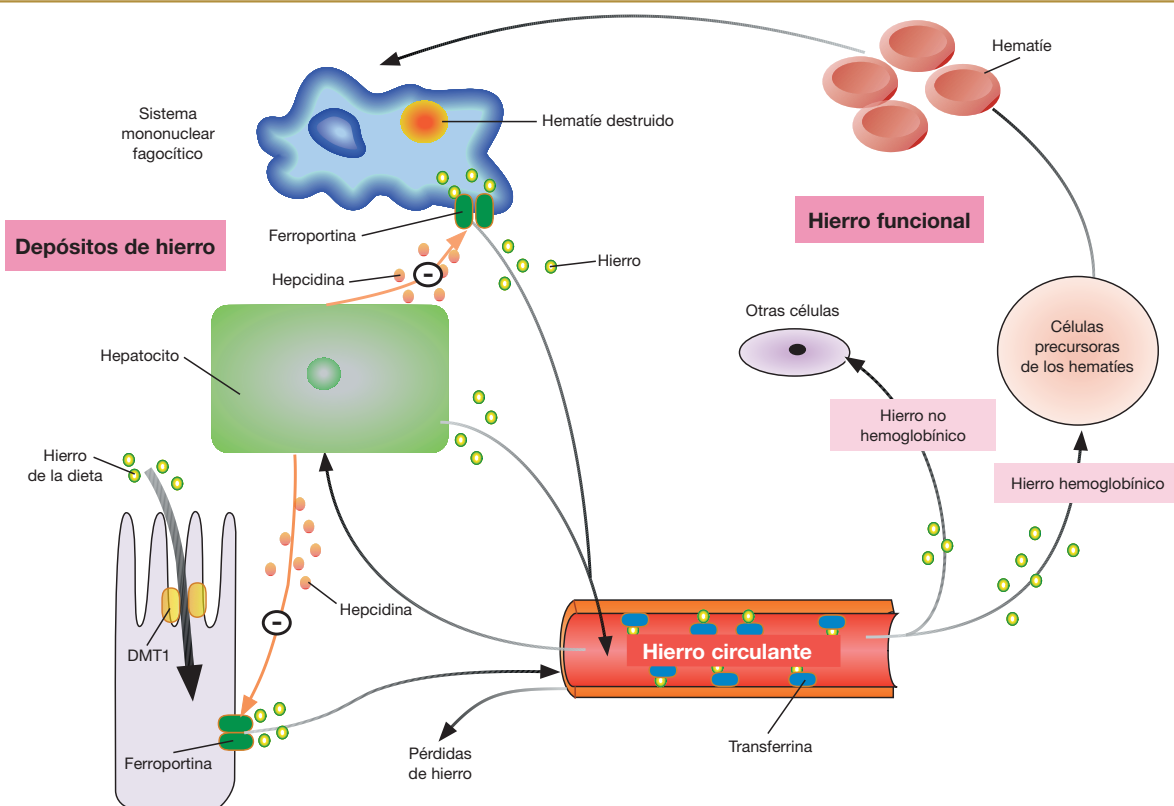


Figura 51-1 Representación simplificada del metabolismo del hierro. El hierro contenido en la dieta se absorbe en el duodeno y en las primeras porciones del yeyuno, previa reducción del estado férrico (Fe^{3+}) a ferroso (Fe^{2+}); en la absorción interviene el transportador de metales divalentes 1 (DMT1) del borde en cepillo del enterocito. Las pérdidas de hierro son escasas, por descamación de células de la mucosa intestinal con hierro en su interior y con la menstruación. El hierro absorbido pasa a la circulación, interviniendo en ello la proteína transportadora ferroportina, y en la sangre se une a la transferrina. La mayor parte del hierro circulante se destina a la síntesis de hemoglobina en las células precursoras de los hematíes (hierro funcional hemoglobínico), que para ello disponen de receptores para la transferrina; la cuantía de hierro transferido a la médula ósea depende de la actividad de la eritropoyesis. El hierro funcional no hemoglobínico es el que forma parte de la molécula de mioglobina, diversos enzimas y de citocromos. El hierro se deposita y almacena en forma de ferritina y, en menor cuantía, hemosiderina. Los depósitos de hierro son el sistema mononuclear fagocítico (médula ósea, hígado y bazo fundamentalmente), que recibe el hierro liberado en la eritrocateresis, y las células de los parénquimas (hepatocitos fundamentalmente), que lo reciben directamente desde la sangre (p. ej., el hepatocito dispone de receptores para la transferrina). En la regulación del metabolismo del hierro destaca el papel de la hepcidina, un reactante de fase aguda sintetizado en el hígado; inhibe la actividad de la ferroportina y, por lo tanto, propicia un descenso de la transferencia de hierro a la sangre tanto desde el enterocito como desde el sistema mononuclear fagocítico. Los cambios en la síntesis de hepcidina se relacionan de forma directamente proporcional con las modificaciones de la actividad eritropoyética, de la sideremia y de los depósitos de hierro (p. ej., un aumento de la sideremia se asocia con una mayor síntesis de hepcidina, que reduce el paso de hierro desde el enterocito a la sangre y disminuye la cesión a la sangre de hierro depositada en el sistema mononuclear fagocítico). Finalmente, la transferencia de hierro en dirección a los parénquimas está directamente relacionada con la sideremia.

ta es baja (p. ej., vegetarianismo estricto) o la absorción intestinal del metal es defectuosa (p. ej., síndrome de malabsorción).

- **Pérdida excesiva de hierro:** puede deberse a un incremento de pérdidas fisiológicas (hemorragias menstruales abundantes), pero la causa más común, y no tan sólo de la pérdida de hierro sino de ferropenia en general, es la hemorragia crónica de pequeña cuantía, no detectable a simple vista (hemorragia oculta), sobre todo la que se produce en el tubo digestivo (*hemorragia digestiva oculta*; v. cap. 18).
- **Aumento de consumo de hierro:** tiene lugar en el embarazo o durante el período de crecimiento; más

que una causa aislada y relevante de ferropenia, es un factor que contribuye a intensificar una eventual ferropenia inducida por otros motivos.

MANIFESTACIONES

Las consecuencias de la ferropenia se establecen de forma gradual (fig. 51-2). Inicialmente la movilización hacia la sangre del hierro contenido en los depósitos mantiene una sideremia normal y, con ello, la posibilidad de seguir transfiriendo una cantidad adecuada de hierro desde la sangre hacia los precursores de los hematíes en la médula ósea.

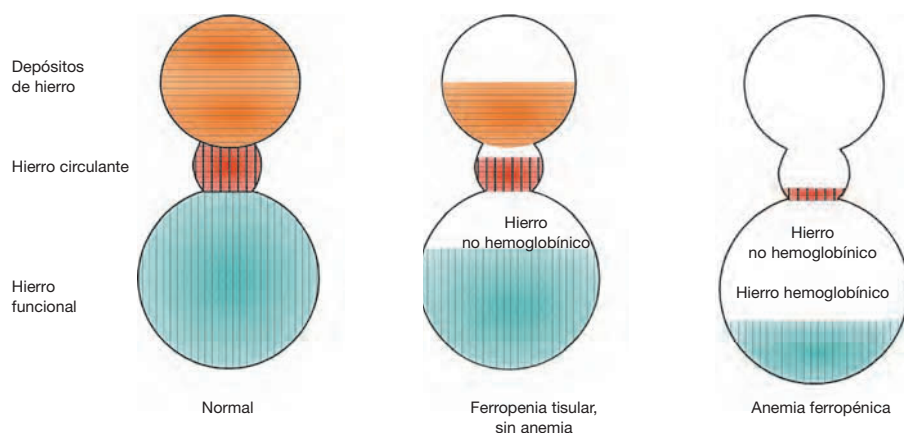


Figura 51-2 Cambios en los compartimentos corporales de hierro en la ferropenia. (Adaptado de De Castro, 1995.)

A medida que los depósitos de hierro se deplecionan, la síntesis de Hb en los precursores de los hematíes se mantiene normal gracias a la cesión de hierro de la sangre a la médula ósea; la contrapartida es una disminución de hierro circulante y de hierro funcional no hemoglobínico. Es decir, se produce *ferropenia tisular sin anemia*.

Al final, cuando los depósitos ya están vacíos y las reservas de hierro se han agotado, se altera la hemoglobinosíntesis y es en ese momento cuando, además de la ferropenia tisular, también aparece *anemia ferropénica*.

Las características de la anemia ferropénica se exponen en el capítulo 36, por lo que aquí sólo se refieren las **manifestaciones de ferropenia tisular**. Son muy variadas, ya que la deficiencia de hierro funcional determina una menor disponibilidad de mioglobina (reservorio de oxígeno para la contracción muscular) y una defectuosa actividad de las enzimas celulares dependientes del hierro:

- **Manifestaciones funcionales:** destacan la *debilidad muscular*, mucho más intensa de lo que correspondería, en su caso, al grado de anemia. También son relevantes las manifestaciones del sistema nervioso en forma de irritabilidad, pérdida de la concentración, disminución de la memoria, cierto retraso psicomotor en los niños y un curioso trastorno del comportamiento alimentario denominado *pica* (v. cap. 54). También es frecuente que la ferropenia se acompañe de prurito.
- **Trastornos tróficos:** es característica la fragilidad de las uñas, que además pueden perder su convexidad normal o incluso llegar a ser cóncavas (*coiloniquia*, o uñas «en cuchara»).
- Es habitual citar la asociación de ferropenia con membranas localizadas cerca del esfínter esofágico superior, constituyendo el raro síndrome de Plummer-Vinson o de Patterson-Kelly).

Los datos biológicos característicos son *hiposidemia*, que expresa la reducción del hierro circulante; *incremento de la concentración sérica de transferrina* y de la capacidad total del suero para fijar hierro, que se explican porque, posiblemente, el déficit de hierro active la síntesis hepática de transferrina. Como resultado de estos cambios, *desciende del índice de saturación de la transferrina*. Todo lo anterior se asocia con una *reducción de la ferritina sérica*, en consonancia con la depleción de los depósitos de hierro. Y, por último, como en la ferropenia aumenta el número de receptores de transferrina en la superficie de los precursores de los hematíes, su reflejo en la sangre será una *elevación de la concentración del receptor soluble de la transferrina*.

Aunque normalmente no se exploran estos aspectos, en la ferropenia se halla elevada la protoporfirina libre contenida en los eritrocitos, al existir menos hierro para unirse a ella y formar hem, y, asimismo, el hierro depositado en el sistema mononuclear fagocítico medular está reducido.

SOBRECARGA DE HIERRO: HEMOCROMATOSIS Y HEMOSIDEROSIS

La sobrecarga orgánica de hierro tiene dos formas de presentación: hemocromatosis y hemosiderosis. En la hemocromatosis se produce un depósito excesivo de hierro en las células de los parénquimas, hepatocitos en particular; en la hemosiderosis el hierro se deposita en exceso preferentemente en el sistema mononuclear fagocítico.

Los mecanismos esenciales a través de los cuales se desarrolla una sobrecarga de hierro son:

- **Aporte excesivo de hierro con la dieta:** el aporte masivo de hierro, unido a una predisposición genética de

naturaleza desconocida, podrían explicar la sobrecarga de hierro que presentan los habitantes de ciertas regiones del sur de África (bantúes), consumidores de un tipo de cerveza con alto contenido férrico.

- **Incremento de la absorción intestinal de hierro:** el ejemplo paradigmático de esta situación, y de la sobrecarga férrica considerada en conjunto, es la *hemocromatosis hereditaria* (fig. 51-3). En la mayoría de los casos existe una mutación en el gen *HFE*, cuya consecuencia fundamental es un aumento de actividad del transportador intestinal DMT1, responsable del incremento de absorción intestinal de hierro. Junto a ello, también se constata una mayor transferencia de hierro a la sangre, tanto desde el enterocito como desde el sistema mononuclear fagocítico, por incremento de la actividad de la ferroportina; en estos cambios intervendría una menor síntesis hepática de hepcidina (proteína que normalmente inhibe la ferroportina) vinculada a la mutación del gen *HFE* o a una mutación del gen codificante de la propia hepcidina. Cualquiera que sea el mecanismo, el resultado es un aumento del hierro circulante que, a su vez, conduce a una mayor transferencia del metal al parénquima hepático y a otras estructuras.

- **Aporte excesivo por vía parenteral:** su causa principal es la administración frecuente de transfusiones a un paciente con insuficiencia medular (v. cap. 36). La escasa actividad eritropoyética existente en ese caso determina una menor transferencia de hierro desde la sangre hacia la médula ósea, por lo que el hierro circulante tiende a aumentar. El aumento de la sideremia trae consigo, asimismo, una menor cesión de hierro desde el sistema mononuclear fagocítico a la sangre. Por ello, a medida que los hematíes transfundidos se destruyen en el sistema mononuclear fagocítico, el hierro liberado se va acumulando en el interior de los macrófagos, produciendo *hemosiderosis*. Con el tiempo, el exceso de hierro se redistribuye y también lo atesoran los depósitos parenquimatosos.

MANIFESTACIONES

Mientras que el depósito de hierro en el sistema mononuclear fagocítico (hemosiderosis) no induce lesión, el que se acumula en los parénquimas y otras células (hemocromatosis) sí es lesivo. En estas estructuras el hierro queda libre, al superarse su capacidad de fijación a proteínas (como la apoferritina, para formar ferritina), y pro-

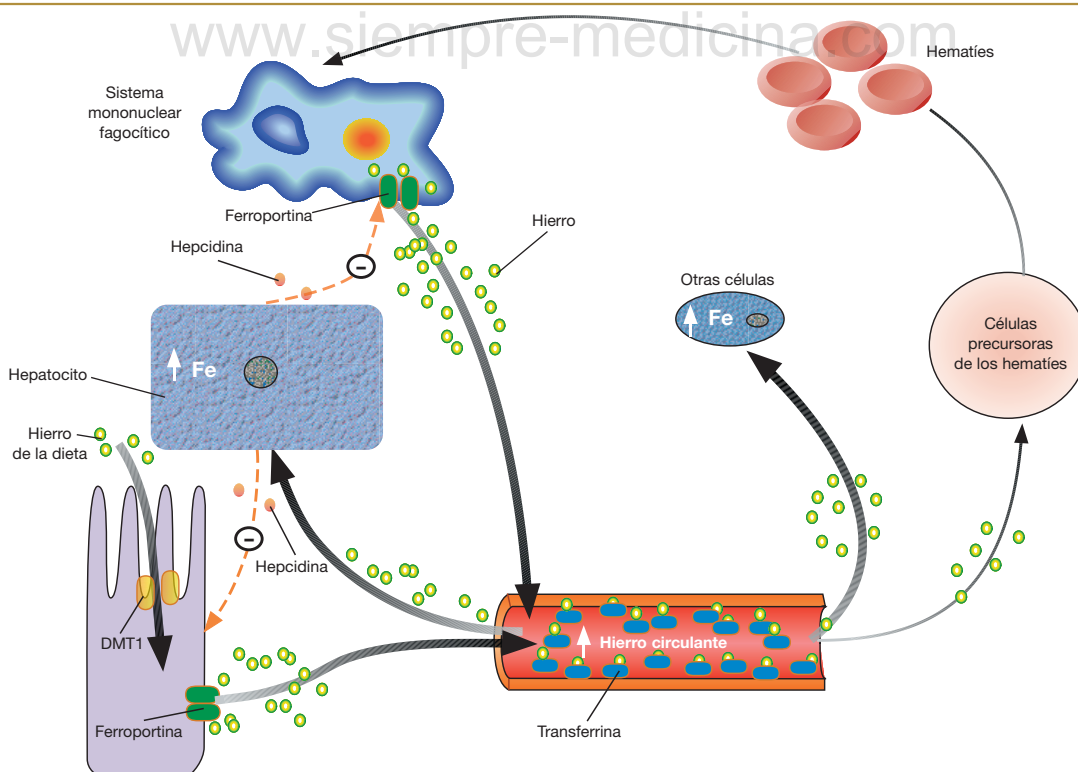


Figura 51-3 Metabolismo del hierro en la hemocromatosis secundaria. En la mayoría de los casos existe una mutación en el gen *HFE*, que condiciona una mayor actividad del transportador intestinal DMT1, responsable del incremento de absorción intestinal de hierro. Asimismo, hay una mayor transferencia de hierro a la sangre, tanto desde el enterocito como desde el sistema mononuclear fagocítico, por elevación en ambos casos de la actividad de la ferroportina, relacionada con un defecto de síntesis hepática de hepcidina. El resultado final es un aumento de hierro circulante, con la consiguiente transferencia del metal al parénquima hepático y a otras estructuras.

mueve la generación de radicales libres de oxígeno que lesionan la célula (v. cap. 1), con posible activación posterior de la fibrogénesis la expresión clínica es variada:

- **Hígado:** el depósito se manifiesta por *hepatomegalia*, que puede traducir la existencia de una lesión hepatocelular difusa, a menudo una cirrosis hepática; también existe un alto riesgo de carcinoma hepatocelular.
- **Metabolismo y sistema endocrino:** la lesión pancreática se acompaña de *diabetes mellitus*, y la hipofisaria es causa de *hipogonadismo*.
- **Corazón:** el depósito de hierro en el miocardio propicia *insuficiencia cardíaca* y *arritmias cardíacas*.
- **Articulaciones:** puede desarrollarse artropatía por depósito de *crisales de pirofosfato cálcico dihidratado*, cuya génesis se desconoce.
- **Piel:** es característico que la piel adquiera una coloración oscura por depósito de melanina, con un matiz grisáceo debido al exceso de hemosiderina.

Junto con lo anterior, la sobrecarga de hierro lleva consigo una predisposición para padecer *infecciones* (p. ej., por *Yersinia enterocolitica*), que se explica porque el exceso de hierro es un factor que favorece la proliferación de dichos gérmenes.

Los datos analíticos por los que se manifiesta la sobrecarga de hierro son un *aumento de la sideremia*, acompañado de disminución de la transferrina y de la capacidad del suero para fijar hierro (situación inversa a la ferropenia) y, por tanto, de una *elevación del índice de saturación de la transferrina*; la acumulación de hierro en los depósitos se traduce por un *incremento de la ferritina sérica* y del hierro contenido en el tejido hepático, valorado por métodos histoquímicos.

DISTRIBUCIÓN ANORMAL DE HIERRO

Tiene lugar en procesos inflamatorios (p. ej., infección, patología autoinmune) y tumorales, en los cuales el hierro es «secuestrado» en el sistema mononuclear fagocítico y, en consecuencia, no accede a la sangre. Entre sus posibles mecanismos, destaca la intervención de la hepcidina, cuya síntesis hepática está aumentada en dichas situaciones por tratarse de un reactante de fase aguda de la inflamación. La hepcidina bloquea la salida de hierro desde el sistema mononuclear fagocítico y reduce la absorción intestinal del metal, por inhibición de la ferroportina. Por ello la expresión biológica más característica de este trastorno es un *descenso de la sideremia* y un *aumento de la ferritina sérica* (refleja no sólo el aumento de los depósitos de hierro por el secuestro, sino también un aumento de su síntesis, en tanto que reactante de fase aguda).

La distribución anormal de hierro actúa, junto con otros mecanismos, en la génesis de la *anemia inflamatoria* (v. cap. 36).

PATOLOGÍA DEL METABOLISMO DEL COBRE

Los trastornos del metabolismo del cobre son mucho menos frecuentes que los del hierro, y sólo tiene interés la sobrecarga, que siempre es debida a un defecto de la excreción biliar de cobre. Aunque, en teoría, podría producirse una sobrecarga de cobre en la colestasis, la situación con mayor relevancia clínica es la **enfermedad de Wilson**, un trastorno hereditario del metabolismo del cobre caracterizado por: a) falta de unión de cobre intrahepático con ceruloplasmina, una proteína transportadora específica del metal, sintetizada en el hígado, que fija el cobre y el conjunto cobre-ceruloplasmina pasa a la sangre, y b) un defecto en la excreción por la bilis del cobre libre en el hígado.

Las principales consecuencias de estos hechos son:

- **Acumulación de cobre en el hígado:** además de acumularse, el cobre se halla en estado libre en el interior del hepatocito y lo lesiona, probablemente, porque en esas condiciones el metal promueve la generación de radicales libres de oxígeno (v. cap. 1); el resultado es una *lesión hepatocelular difusa* que puede evolucionar hacia cirrosis hepática.
- **Acceso de cobre libre circulante a las células y los tejidos:** el cobre libre accede intermitentemente desde el hígado a la sangre, y de ahí a las células, con varias consecuencias: a) *hemólisis intravascular* debida a una alteración de la membrana de los hematíes al depositarse en ella el metal; b) *anillo de Kayser-Fleischer*, de color amarillento oscuro en la periferia de la córnea por el depósito de cobre a ese nivel, que sólo suele visualizarse mediante una lámpara de hendidura, y c) *manifestaciones extrapiramidales* (parkinsonismo o hipercinesia) por acumulación de cobre en los ganglios basales.

La coexistencia de lesión hepática y del núcleo lenticular (conjunto del putamen y el núcleo pálido) ha dado origen a los términos *degeneración hepatolenticular*, una forma habitual de designar la enfermedad de Wilson.

La ceruloplasmina, al no ser utilizada para unirse al cobre, se retiene en el hígado, lo cual, además, inhibe su propia síntesis hepática; por ello se objetiva un *descenso de la concentración plasmática de ceruloplasmina*. Asimismo, *disminuye la concentración total de cobre en la sangre* como consecuencia no sólo de su paso a los tejidos, sino también porque en su forma libre el cobre puede eliminarse por la orina (aumento de la cupruria). Mediante análisis histoquímico de la biopsia hepática puede cuantificarse el cobre acumulado en el hígado.

PUNTOS CLAVE

- El hierro es absorbido en el duodeno y las primeras porciones del yeyuno, con intervención del transportador DMT1, y pasa a la circulación actuando otro transportador, la ferroportina. Se distribuye en tres compartimentos: hierro circulante, unido a la transferrina; hierro funcional, que forma parte del hem, sobre todo del que constituye la hemoglobina; hierro contenido en los depósitos en forma de ferritina y hemosiderina. La hepcidina inhibe la actividad de la ferroportina.
- La causa más común de ferropenia, o déficit de hierro, son las hemorragias pequeñas, continuadas y no visibles (hemorragias ocultas) originadas frecuentemente en el tubo digestivo. Además de poder causar anemia (microcítica e hipocrómica), hecho que no siempre ocurre, la ferropenia tiene consecuencias debidas a la falta de aporte de hierro a las células (ferropenia tisular).
- La hemocromatosis consiste en la acumulación de hierro en las células de los parénquimas (hígado, páncreas, etc.), lo cual resulta lesivo para las mismas; la excesiva absorción digestiva de hierro, por una mutación del gen HFE, es el mecanismo principal de la hemocromatosis hereditaria.
- En la hemosiderosis el depósito del metal tiene lugar preferentemente en el sistema mononuclear fagocítico; es la consecuencia de un aporte excesivo de hierro por vía parenteral (pacientes politransfundidos).
- La distribución anormal de hierro está relacionada con la intervención de la hepcidina, y es uno de los mecanismos que actúa en la génesis de la anemia inflamatoria.
- El paradigma de la sobrecarga orgánica de cobre es la enfermedad de Wilson, hereditaria, en la que existen sendos defectos de unión de cobre y ceruloplasmina en el hígado y de excreción biliar de cobre libre. Éste accede al plasma y, desde ahí, a diversas estructuras (hematíes, ganglios basales, córnea), lesionándolas.

www.siempre-medicina.com

PATOLOGÍA DEL BALANCE HIDROSALINO Y DEL METABOLISMO DEL POTASIO

CAPÍTULO

52

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

DESHIDRATACIÓN

Deshidratación isotónica (pérdida proporcionada de agua y sodio)
Deshidratación hipotónica (pérdida predominante de sodio)
Deshidratación hipertónica (pérdida predominante de agua)

HIPERHIDRATACIÓN

Hiperhidratación isotónica (ganancia proporcionada de agua y sodio)
Hiperhidratación hipotónica (ganancia predominante de agua)
Hiperhidratación hipertónica (ganancia predominante de sodio)

HIPOCALIEMIA

HIPERCALIEMIA

Dada la estrecha relación existente entre los trastornos del balance hídrico y de la homeostasis del sodio, ambos se estudian conjuntamente como patología del balance hidrosalino. También se incluye en el presente capítulo la patología del metabolismo del potasio, asociada frecuentemente con determinadas alteraciones hidrosalinas.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Las pruebas de laboratorio que valoran el estado del balance hidrosalino, cuyas características fisiológicas se representan en la tabla 52-1 y en la figura 52-1, se concre-

Tabla 52-1. Balance diario de agua

Entrada (ml)		Salidas (ml)	
Líquidos	1.400	Orina	1.500
Alimentos	850	Pérdidas insensibles	500 (piel), 400 (pulmón)
Agua endógena	350	Heces	200
Total	2.600	Total	2.600

Entre los electrolitos que ingresan, el sodio ingerido importa alrededor de 200 mEq diarios, que se eliminan en una cuantía similar, fundamentalmente por la orina.

tan en el análisis del espacio extracelular (EEC), y comprenden:

- *Concentración plasmática de sodio* (valor normal: 135-145 mmol/l).
- *Osmolalidad plasmática*: se mide directamente (valor normal entre 285 y 295 mOsm/kg) o puede calcularse conociendo las concentraciones molares de los tres principales determinantes de la osmolalidad plasmática (sodio, glucosa y urea), mediante la fórmula:

$$\text{Osmolalidad plasmática} = 2 \times \text{Na (mmol/l)} + \text{glucosa (mmol/l)} + \text{urea (mmol/l)}$$

En la práctica, la única prueba complementaria que se realiza para valorar el metabolismo del potasio es el análisis de su concentración en la sangre (*caliemia*), que oscila entre 3,5 y 5,5 mmol/l.

DESHIDRATACIÓN

Con rigor, el término deshidratación se refiere a la pérdida exclusiva de agua contenida en el EEC. No obstante, en la práctica clínica se distinguen tres situaciones:

- Deshidratación isotónica, que es la pérdida proporcionada de agua y sodio.



Figura 52-1 Distribución del agua corporal total. El agua corporal total supone aproximadamente el 60% del peso corporal. Dos tercios de la misma están contenidos en el espacio intracelular (EIC) y el tercio restante en el espacio extracelular (EEC), en el cual se distinguen, a su vez, el espacio intersticial, el intravascular (representado en color rosa) y un pequeño espacio (no representado en la figura) denominado transcelular, cuyo contenido (secreciones digestivas, líquido cefalorraquídeo, líquido presente en el espacio peritoneal, etc.) se intercambia difícilmente con el resto de líquido extracelular. El sodio es el ion predominante en el EEC y principal determinante de la osmolalidad plasmática; el potasio es el ion predominante en el EIC y principal determinante de osmolalidad intracelular.

- Deshidratación hipotónica o pérdida predominante de sodio.
- Deshidratación hipertónica, una pérdida predominantemente acuosa.

DESHIDRATACIÓN ISOTÓNICA (PÉRDIDA PROPORCIONADA DE AGUA Y SODIO)

Son mecanismos de este tipo de deshidratación la **pérdida proporcionada de agua y sodio por vía renal** (p. ej., hipofunción corticosuprarrenal primaria) o **extrarenal** (hemorragia aguda, vómitos, diarrea, sudor, aspiración endodigestiva, tercer espacio).

La consecuencia inicial de dicha depleción está representada en la figura 52-2: se produce una reducción de volumen («contracción») del EEC, tanto intravascular como intersticial, sin modificarse la natremia ni, por tanto, la osmolalidad del EEC.

El descenso del volumen intravascular supone, a su vez, un descenso de la repleción arterial, lo que desen-

cadena una **respuesta neuroendocrina reguladora sistémica** (fig. 52-3) consistente en:

- **Activación del sistema nervioso simpático:** al disminuir el llenado arterial, se inhibe el reflejo barorreceptor (v. cap. 60), y dejan de emitirse impulsos nerviosos inhibidores del centro vasomotor, activándose el sistema nervioso simpático.
- **Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona** (v. fig. 43-2): la liberación de renina depende de varios mecanismos, entre los cuales interesa recordar la acción del simpático sobre receptores β -adrenérgicos localizados en el aparato yuxtaglomerular, y la activación de barorreceptores de la arteriola aferente sensibles al descenso de la repleción arterial.
- **Secreción no osmótica de hormona antidiurética (ADH o vasopresina):** es consecuencia de la inhibición de barorreceptores carotídeos que, con una volemia normal, frenan la secreción hipotalámica de ADH, y de un estímulo ejercido por el sistema ner-

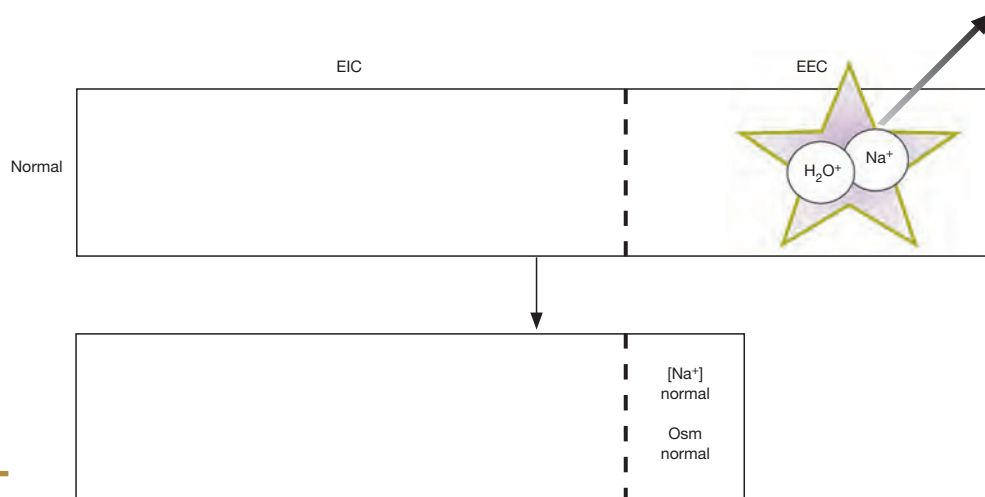


Figura 52-2 Deshidratación isotónica. Osm: osmolalidad.

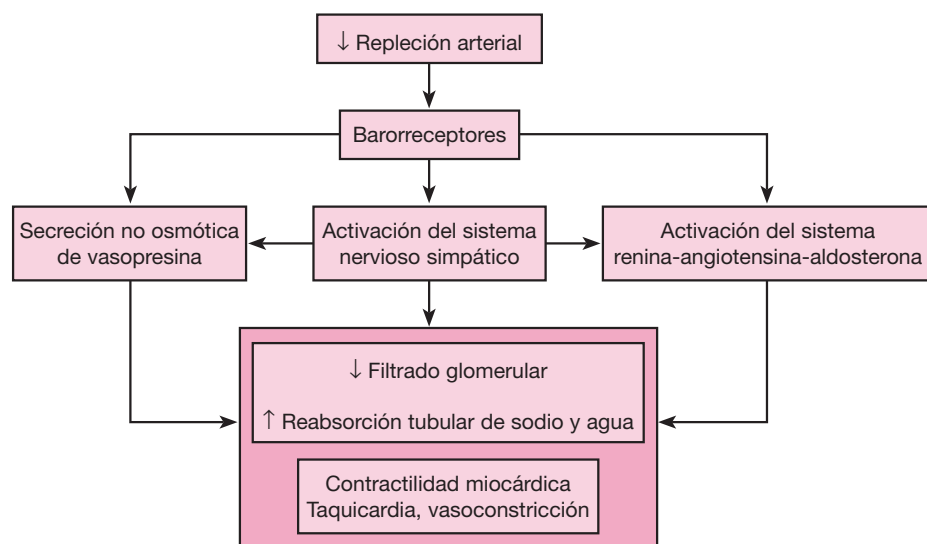


Figura 52-3 Respuesta neuroendocrina reguladora de la repleción arterial.

vioso simpático sobre los núcleos hipotalámicos secretores de dicha hormona. Obsérvese que, si bien en condiciones fisiológicas la secreción de ADH está relacionada preferentemente con cambios de la osmolalidad, cuando disminuye la repleción arterial la secreción mediada por barorreceptores predomina sobre la que depende de la actividad de los osmorreceptores, ya que el organismo otorga prioridad a mantener un llenado vascular adecuado.

Esta respuesta neuroendocrina tiende a normalizar la repleción arterial al inducir los efectos siguientes:

- **Descenso del filtrado glomerular:** es una consecuencia de la acción vasoconstrictora renal del simpático.
- **Aumento de la reabsorción tubular de sodio y agua:** en el túbulo proximal se debe, entre otros factores, a un estímulo directo del simpático y de la angiotensina II. En los túbulos distales y los colectores de la corteza renal la responsable de la mayor reabsorción hidrosalina es la aldosterona.
- **Incremento de la reabsorción de agua libre de solutos** en los túbulos colectores, al actuar sobre ellos la ADH.
- **Aumento de la sensación de sed,** por acción de la angiotensina II.
- **Taquicardia, vasoconstricción y aumento de contractilidad miocárdica:** son efectos inducidos por el simpático; al poseer escasos receptores α -adrenérgicos, los vasos del corazón y del encéfalo no se constriñen y mantienen un flujo sanguíneo constante en detrimento del flujo en otras vísceras, la piel o el músculo. La angiotensina II y la vasopresina (ésta actuando sobre los receptores V_1 de la pared vascular) también contribuyen a la vasoconstricción.

Manifestaciones

Las manifestaciones clínicas debidas a la **respuesta neuroendocrina** son **oliguria** y **taquicardia**. Y dependiendo de la eficacia compensadora de dichos mecanismos reguladores sistémicos, se podrán evidenciar en mayor o menor grado datos propios de **contracción del EEC**:

- **Manifestaciones por pérdida de agua del espacio intersticial:** se incluyen sequedad de las mucosas, ausencia de sudor axilar, menor elasticidad cutánea con persistencia del pliegue cutáneo creado al pellizcar la piel, pérdida de peso y disminución de la resistencia percibida normalmente al ejercer una suave presión sobre los globos oculares. Hay que advertir que la sequedad de la lengua puede observarse en sujetos bien hidratados que respiran por la boca; asimismo, en individuos ancianos el pliegue cutáneo también persiste a causa de la pérdida fisiológica de la elasticidad de la piel.
- **Manifestaciones de hipovolemia:** uno de los signos más precoces y fidedignos es la hipotensión arterial ortostática; si el descenso de la volemia es más intenso, la hipotensión aparece en cualquier postura y se asocia con aplanamiento o falta de visualización de las venas yugulares estando el enfermo en decúbito. Los mayores grados de hipovolemia determinan un cuadro de insuficiencia circulatoria global e isquemia tisular generalizada e intensa (shock hipovolémico), con sus correspondientes manifestaciones (v. cap. 25).

Los **datos de laboratorio** son un incremento de las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina, por

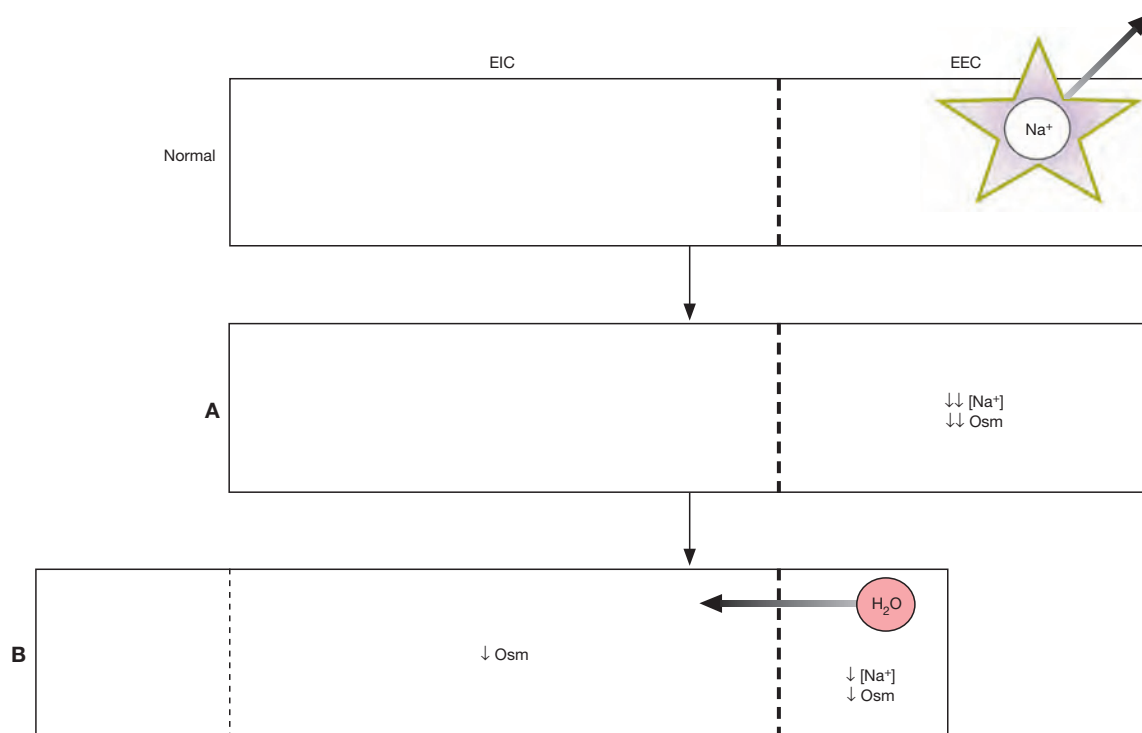


Figura 52-4 Deshidratación hipotónica. A) Trastorno hidroelectrolítico inicial. B) Regulación local del trastorno (expansión intracelular, contracción extracelular).

www.siempre-medicina.com

insuficiencia renal aguda prerrenal (v. cap. 33), presentes cuando la hipovolemia es intensa, junto con una elevación de los valores de hematocrito y albúmina en el plasma, por un fenómeno de hemoconcentración (sinónimo de reducción del volumen plasmático). La natriemia y la osmolalidad plasmática no se modifican.

DESHIDRATACIÓN HIPOTÓNICA (PÉRDIDA PREDOMINANTE DE SODIO)

Como no es posible eliminar sodio sin agua, la deshidratación hipotónica se produce cuando sólo se repone agua en una situación en la que se pierde agua y sodio (v. anteriormente).

La consecuencia inicial es una depleción de sodio del EEC, que produce hiponatremia e hipoosmolalidad del EEC (fig. 52-4 A) (la intensidad de ambas alteraciones se representa de forma idealizada en dicha figura mediante dos flechas descendentes), sin cambio del volumen de dicho espacio.

Ante estos cambios del balance hidrosalino, se desarrolla una **respuesta reguladora local** cuyo objetivo es mantener una osmolalidad similar en el EEC y el espacio intracelular (EIC) (equilibrio osmótico). Para ello se produce un desplazamiento de agua desde el EEC al EIC (fig. 52-4 B). De esta forma se consigue atenuar el descenso inicial de la hipoosmolalidad extracelular (en la

fig. 52-4 B se representa con una sola flecha descendente) y, al mismo tiempo, se reduce la osmolalidad del EIC hasta alcanzar valores similares a los del EEC; pero todo eso a costa de producir una contracción del EEC y un aumento de volumen («expansión») del EIC.

La hipovolemia, y el subsiguiente descenso de la repleción arterial, activa la **respuesta reguladora neuroendocrina sistémica** ya descrita previamente. Un comentario particular merece la secreción de vasopresina: si bien el descenso de la osmolalidad plasmática tiende a inhibirla, la disminución de la repleción arterial ejerce un efecto contrario; cuando coinciden ambos factores predomina la influencia del descenso de volumen sobre el de la hipoosmolalidad y, por tanto, se liberará vasopresina. Nótese que, aunque la liberación de esta hormona contribuye a reponer el volumen intravascular, también puede acentuar la hipoosmolalidad, porque determina una mayor retención de agua en el EEC.

Manifestaciones

Hay que distinguir, por una parte, las manifestaciones que se deben a la **respuesta neuroendocrina** y las propias de la **contracción del EEC**, que ya han sido referidas anteriormente y, por otra parte, las consecuencias de la **expansión del EIC**, cuya expresión clínica depende, a su vez, de la eficacia con la que actúen los mecanis-

mos compensadores sistémicos. Las manifestaciones más relevantes de la expansión del EIC son las neurológicas, ya que la entrada de agua en el interior de las neuronas (edema citotóxico) provoca *hipertensión intracraneal* (v. cap. 66). Es interesante destacar que las neuronas «se defienden» del exceso acuoso mediante la salida de la célula de iones y los denominados osmolitos intracelulares (p. ej., taurina y otros aminoácidos) que, por ser sustancias osmóticamente activas, arrastran agua hasta el EEC. Por otra parte, la propia hiponatremia ocasiona calambres musculares, que son contracciones involuntarias y dolorosas de localización preferente en la pantorrilla y el pie debidas a la entrada de calcio en el interior de la fibra muscular.

Los **datos de laboratorio** son similares a los de la deshidratación isotónica, salvo que en la presente situación existe *hiponatremia e hipoosmolalidad plasmática*.

DESHIDRATACIÓN HIPERTÓNICA (PÉRDIDA PREDOMINANTE DE AGUA)

Sus mecanismos son una **disminución de la ingesta acuosa** (p. ej., carencia de agua, hiposensibilidad del centro de la sed en ancianos, imposibilidad de ingerir líquido debida a trastornos del nivel de la consciencia), o una **mayor eliminación renal de agua que de sodio** (p. ej., poliuria osmótica de la diabetes mellitus o acuosa

de la diabetes insípida). Las pérdidas extrarrenales de agua a través de la piel (sudación) o de la respiración (hiperventilación) suelen propiciar una deshidratación hipertónica únicamente cuando coinciden con un aporte de agua insuficiente.

La consecuencia inicial es una contracción del EEC, con hipernatremia e hiperosmolalidad de dicho espacio (fig. 52-5 A) (la intensidad de estas dos últimas alteraciones se representa de forma idealizada con dos flechas ascendentes).

Ante estos cambios del balance hidrosalino, se desarrolla un **respuesta reguladora local** tendente a restablecer el equilibrio osmótico, que se materializa por un flujo de agua desde el EIC hacia el EEC (fig. 52-5 B). De esta forma se atenúa la contracción del EEC y el aumento de su osmolalidad iniciales (en la fig. 52-5 B este hecho se representa con una sola flecha ascendente); pero todo esto tiene como contrapartida una contracción del EIC y un aumento de su osmolalidad hasta valores similares a los de la osmolalidad del EEC.

En comparación con otros estados de deshidratación, la hipovolemia y el descenso de la repleción vascular arterial son de menor importancia en la deshidratación hipertónica, y por ello la respuesta neuroendocrina reguladora sistémica tiene menos trascendencia. Por otra parte, la hiperosmolalidad plasmática es un estímulo para la secreción de vasopresina y, además, promueve la

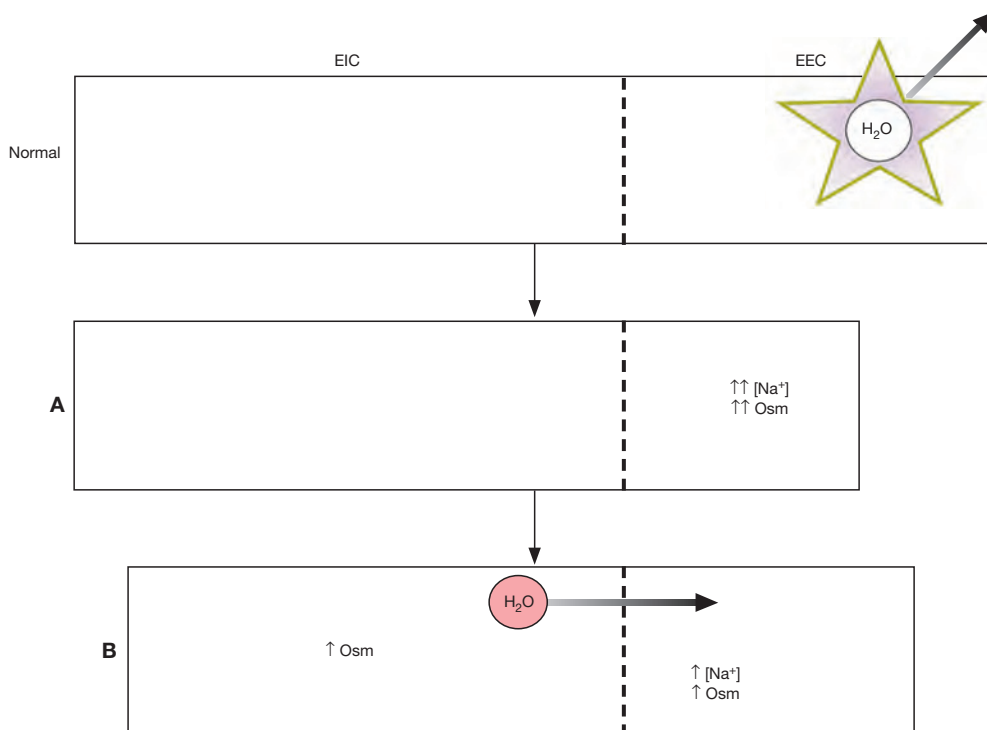


Figura 52-5 Deshidratación hipertónica. A) Trastorno hidroelectrolítico inicial. B) Regulación local del trastorno (contracción intracelular y extracelular).

sensación de sed. Evidentemente, cuando el trastorno sea debido a una poliuria por diabetes insípida central no se secretará ADH, mientras que en la diabetes insípida nefrogénica habrá una falta de respuesta a la acción de la ADH sobre los túbulos colectores renales (v. cap. 45).

Manifestaciones

Como la contracción del EEC es poco intensa, destacan las manifestaciones derivadas de la **contracción del EIC**, sobre todo en el sistema nervioso central (las neuronas se «encogen»), apareciendo progresivamente irritabilidad, *estado confusional agudo*, lo que a su vez impide la ingesta de líquido, y finalmente *coma metabólico*. Las neuronas «se defienden» de su pérdida acuosa facilitando el ingreso de iones y osmolitos que arrastran agua al interior de la célula.

Los **datos de laboratorio** son similares a los descritos en los otros estados de deshidratación, con excepción de *hipernatremia* e *hiperosmolalidad plasmática*, que es lo característico de la deshidratación hipertónica.

HIPERHIDRATACIÓN

En sentido estricto, hiperhidratación significa ganancia de contenido acuoso del EEC; sin embargo, al igual que en la deshidratación, es posible distinguir tres problemas clínicos:

- Hiperhidratación isotónica, que es la ganancia proporcionada de agua y sodio.
- Hiperhidratación hipotónica o ganancia predominante de agua.
- Hiperhidratación hipertónica, que corresponde a una ganancia predominante de sodio.

HIPERHIDRATACIÓN ISOTÓNICA (GANANCIA PROPORCIONADA DE AGUA Y SODIO)

Sus posibles mecanismos son:

- **Incremento de volumen del espacio intravascular:** se produce como consecuencia del descenso del filtrado glomerular en la insuficiencia renal aguda o crónica y en las glomerulonefritis.
- **Reducción de la repleción arterial en ausencia de hipovolemia:** esto tiene lugar cuando: *a)* desciende el gasto cardíaco (p. ej., insuficiencia cardíaca); *b)* disminuye la resistencia periférica total (p. ej., en la cirrosis hepática con hipertensión portal y ascitis), y *c)* se redistribuye el volumen total del EEC al pasar fluido desde el espacio intravascular al espacio intersticial, como ocurre en la hipoalbuminemia (reducción de la presión oncótica del plasma, por ejemplo, en el sín-

drome nefrótico) o en circunstancias que aumentan de forma más o menos generalizada la permeabilidad capilar (p. ej., administración de ciertos fármacos o en el denominado edema idiopático). En cualquiera de estos casos, la disminución de la repleción arterial provoca la respuesta neuroendocrina sistémica ya conocida (activación de los sistemas nervioso simpático y renina-angiotensina-aldosterona, y secreción de vasopresina), cuyos efectos son, entre otros, la disminución del filtrado glomerular y una mayor reabsorción tubular de sodio y agua. Pero mientras que en la pérdida de volumen del EEC la respuesta sistémica actúa como un mecanismo regulador que tiende a normalizar la volemia, cuando el volumen del EEC es inicialmente normal la retención hidrosalina que provoca dicha respuesta finalmente determina una expansión del EEC.

Como se representa en la figura 52-6, el aumento de volumen del EEC no se acompaña de cambios de la osmolalidad del mismo, por lo que no se producirán desplazamientos de agua entre el EEC y el EIC. Sí se produce una **respuesta reguladora sistémica**, con intervención de péptidos natriuréticos auricular y cerebral, que se liberan por distensión de mecanorreceptores de la pared de las aurículas o de los ventrículos, respectivamente, y promueven la excreción urinaria de agua y sodio (aumentan el filtrado glomerular al ejercer una acción vasodilatadora de la arteriola aferente renal, e inhiben la reabsorción hidrosalina en segmentos distales de la nefrona por su acción antagonista del sistema renina-angiotensina-aldosterona).

Manifestaciones

Derivan de la **expansión del EEC**, y para comprender su mecanismo íntimo conviene tener en cuenta los factores (*fuerzas de Starling*) que influyen en los intercambios de líquido entre el espacio intravascular y el intersticial. (fig. 52-7). La distribución del exceso hidrosalino dentro del EEC no es uniforme: inicialmente aumenta el volumen del espacio intravascular, y cuando predominan las fuerzas de Starling que inducen el trasvase de líquido intravascular al espacio intersticial, es éste el que sufre la sobrecarga hidrosalina.

Tomando como ejemplo de hiperhidratación isotónica aquellas situaciones que cursan con una disminución de la repleción arterial, la correspondiente reabsorción de agua y sodio produce un aumento de la presión hidrostática capilar; y esto, asociado al incremento preexistente de dicha presión (p. ej., en la insuficiencia cardíaca), o al descenso de la presión oncótica del plasma (p. ej., en el síndrome nefrótico), propicia la transferencia de líquido desde los vasos al intersticio. La acumulación hidrosalina intersticial se denomina *edema*. El edema es

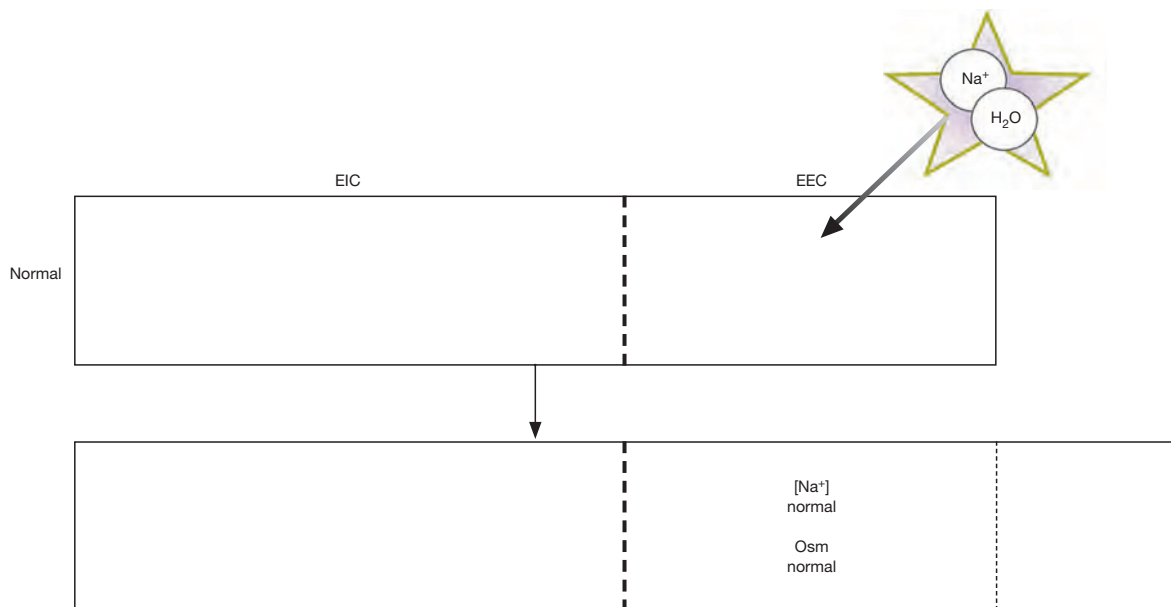


Figura 52-6 Hiperhidratación isotónica.

www.siempre-medicina.com

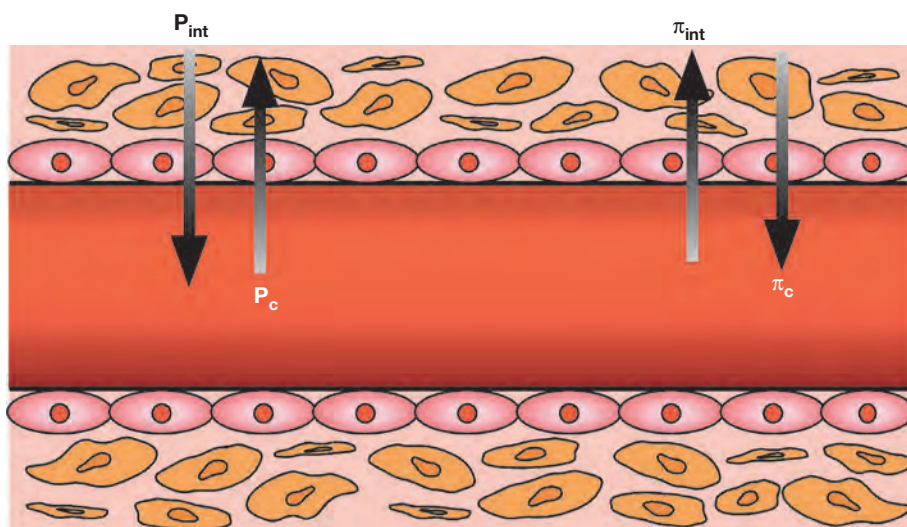


Figura 52-7 Factores que influyen en los intercambios de líquido entre el espacio intravascular y el intersticial. La transferencia de líquido entre el espacio intravascular y el intersticial depende de las fuerzas de Starling, que se relacionan entre sí mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Flujo desde los capilares hasta el intersticio} = K(P_c - P_{int}) - \sigma(\pi_c - \pi_{int})$$

en la cual K es un coeficiente que expresa la permeabilidad de la pared capilar para los líquidos; P_c y P_{int} son la presión hidrostática en los capilares y en el intersticio, respectivamente; σ es un coeficiente que indica la eficacia de la membrana capilar para impedir el paso de las proteínas del plasma y oscila entre 1 (membrana totalmente impermeable) y 0 (absoluta permisividad para el paso de las proteínas); π_c y π_{int} son la presión oncótica del plasma y del líquido intersticial, respectivamente. Como indica el sentido de las flechas de la figura, las fuerzas de Starling que tienden a sacar líquido de los vasos son P_c y π_{int} , mientras que las que favorecen la atracción de líquido hacia el espacio intravascular son P_{int} y π_c ; en condiciones fisiológicas predominan las primeras, pero el líquido que accede al intersticio se elimina mediante el drenaje linfático.

más frecuente en la piel, pero si las fuerzas de Starling son propicias cabe la posibilidad de que también se extravase fluido intravascular en las cavidades serosas (*derrame pleural, pericárdico, ascitis*) o en los alvéolos (*edema de pulmón*). En cualquiera de los casos, la salida de fluido de los vasos agrava la reducción de la repleción arterial, por lo que se intensificará la retención hidrosalina y pasará de nuevo más líquido intravascular al intersticio, creándose así un círculo vicioso.

En el edema cutáneo la presión digital de la piel deja una impronta («fóvea»); primero se aprecia en las zonas declives ya que, por acción de la gravedad, en ellas es más alta la presión hidrostática venosa, y por tanto también lo es la hidrostática capilar. Luego el edema tiende a generalizarse, y cuando se asocia con derrames serosos se habla de *anasarca*. Las características particulares del edema en situaciones concretas, así como el estudio de los derrames serosos y del edema pulmonar, se lleva a cabo en los correspondientes capítulos de este texto.

Otros posibles datos clínicos de expansión del EEC son *ganancia de peso* (por el edema) e *hipertensión arterial*, bien entendido que esta última sólo se presenta cuando no está reducida la repleción arterial, es decir, en la insuficiencia renal y en la glomerulonefritis.

La natremia y la osmolalidad no se modifican. Sin embargo, en las situaciones asociadas con un descenso de la repleción arterial, como la insuficiencia cardíaca, la cirrosis hepática y el síndrome nefrótico, puede constatarse ocasionalmente hiponatremia e hipoosmolalidad, por contener el espacio intravascular más agua que sodio. Su mecanismo es el siguiente: al aumentar la reabsorción hidrosalina en el túbulo proximal disminuye el flujo de orina que llega a la porción ascendente del asa de Henle, por lo que se reabsorbe menos cloro y sodio en ese nivel y, al disminuir la osmolalidad del intersticio también se reduce la excreción urinaria de agua libre; esta circunstancia es especialmente frecuente cuando, además, se administran diuréticos que bloquean la reabsorción salina en dicho segmento de la nefrona.

HIPERHIDRATACIÓN HIPOTÓNICA (GANANCIA PREDOMINANTE DE AGUA)

Su mecanismo paradigmático es la **secreción inapropiada de ADH** (v. cap. 45).

La consecuencia inicial del exceso de agua en el EEC es una expansión del mismo, asociada con un descenso

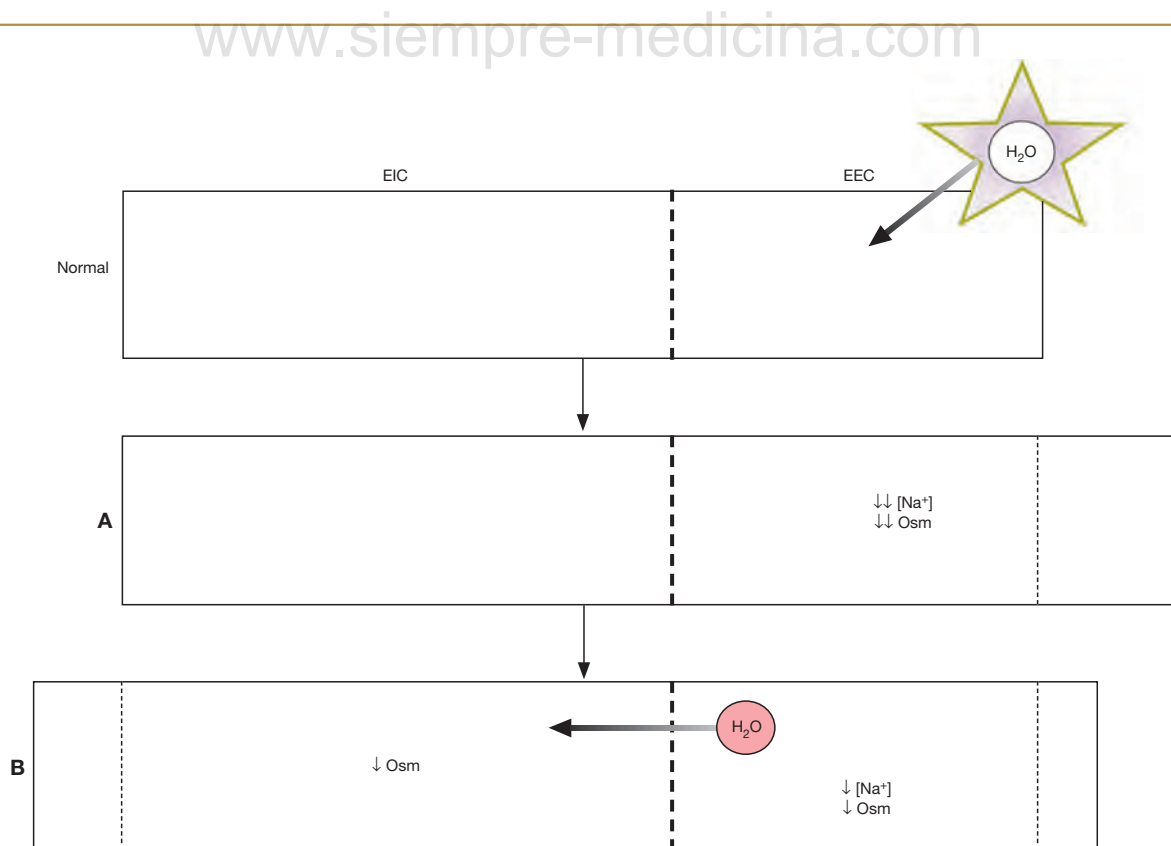


Figura 52-8 Hiperhidratación hipotónica. A) Trastorno hidroelectrolítico inicial. B) Regulación local del trastorno (expansión intracelular y extracelular).

de la natremia e hipoosmolalidad (en la fig. 52-8 A la intensidad de ambas alteraciones se representa de forma idealizada mediante dos flechas descendentes).

Ante estos cambios del balance hidrosalino se desarrolla un **respuesta reguladora local** que tiende a reestablecer el equilibrio osmótico, y que se traduce por el desplazamiento de agua desde el EEC al EIC (fig. 52-8 B); así se consigue aminorar tanto la expansión de volumen del EEC como los descensos iniciales de la osmolalidad y de la natremia (estos hechos se representan en la figura 52-8 B con una sola flecha descendente), y al mismo tiempo se reduce la osmolalidad del EIC, hasta alcanzar valores similares a los del EEC; pero todo ello a costa de producir también una expansión del EIC.

En cuanto a la **respuesta reguladora sistémica**, la liberación del péptidos natriuréticos incrementa la eliminación urinaria de sodio y agua.

Manifestaciones

Dado que la expansión del EEC es poco intensa, no se desarrolla edema; por el contrario, es relevante la **expansión del EIC**, cuya expresión clínica ya ha sido descrita

previamente en este capítulo. Los datos complementarios característicos son *hiponatremia* e *hipoosmolalidad* plasmática.

HIPERHIDRATACIÓN HIPERTÓNICA (GANANCIA PREDOMINANTE DE SODIO)

Es una situación mucho menos frecuente que las anteriores. Su principal origen es el hiperaldosteronismo primario; también se incluye el ingreso de excesivas cantidades de sodio a través de perfusiones (p. ej., de bicarbonato sódico) o por ingestión de agua de mar.

La consecuencia inicial de la ganancia predominante de sodio es un estado de hipernatremia y de hiperosmolalidad del EEC (fig. 52-9 A) (su intensidad se representa con dos flechas ascendentes).

Ante dichos cambios, y para mantener el equilibrio osmótico, se establece una **respuesta reguladora local** consistente en el desplazamiento de agua desde el EIC al EEC (fig. 52-9 B); de esta forma se reduce la hipernatremia y la hiperosmolalidad del EEC iniciales (en la fig. 52-9 B se representan estos hechos con una sola flecha ascendente), pero a costa de producir una expansión del EEC y una contracción del EIC.

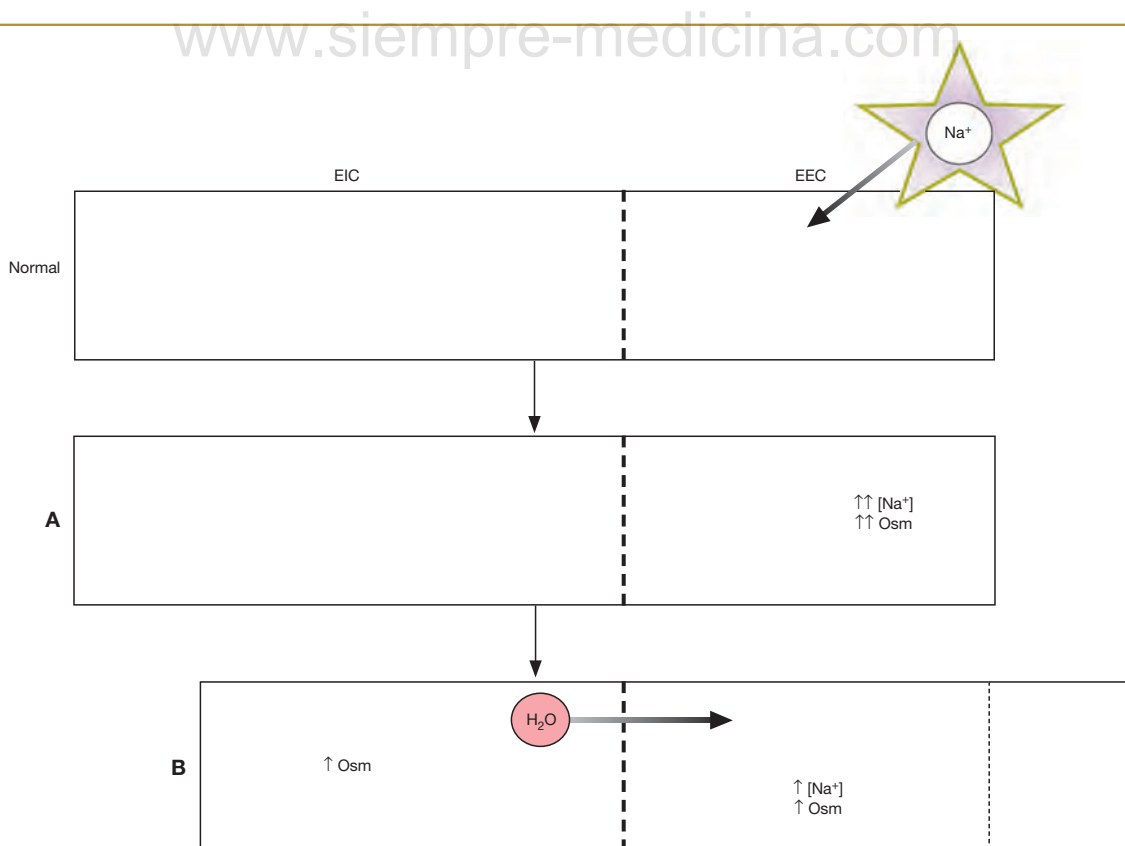


Figura 52-9 Hiperhidratación hipertónica. A) Trastorno hidroelectrolítico inicial. B) Regulación local del trastorno (contracción intracelular, expansión extracelular).

Tabla 52-2. Características fundamentales de los trastornos del balance hídrosalino

	Deshidratación			Hiperhidratación		
	Isotónica	Hipotónica	Hipertónica	Isotónica	Hipotónica	Hipertónica
EEC	Contraído	Contraído	Contraído	Expandido	Expandido	Expandido
EIC	Normal	Expandido	Contraído	Normal	Expandido	Contraído
Natremia	Normal	Baja	Alta	Normal	Baja	Alta
Osmolalidad plasmática	Normal	Baja	Alta	Normal	Baja	Alta

EEC: espacio extracelular; EIC: espacio intracelular.

Como **respuesta reguladora sistémica**, sólo intervienen los péptidos natriuréticos, que incrementan la eliminación urinaria de sodio; a pesar de la hiperosmolalidad no se secreta ADH porque lo que prevalece es la inhibición de la secreción hormonal debida a la hipervolemia.

Manifestaciones

Las manifestaciones de la **contracción del EIC** ya se han descrito anteriormente; y con respecto a la **expansión del EEC**, hay que destacar que, a pesar de estar aumentado el volumen intravascular, lo que origina *hipertensión arterial*, en el hiperaldosteronismo primario no se detecta edema porque actúa el llamado fenómeno de escape (v. cap. 43).

A modo de colofón, en la tabla 52-2 se resumen los aspectos clínicos y bioquímicos más interesantes correspondientes a los diversos trastornos del equilibrio hídrosalino tratados en este capítulo.

HIPOCALIEMIA

Se define por una concentración sérica de potasio inferior a 3,5 mmol/l. Los mecanismos más frecuentes de hipocaliemia son:

- **Ingreso insuficiente de potasio** con la ingesta: es excepcional.
- **Pérdida renal excesiva de potasio**: dado el papel central que desarrolla la aldosterona en la regulación de la caliemia (v. fig. 43-2), promoviendo la excreción tubular de potasio y de hidrogeniones, se comprende que el hiperaldosteronismo primario y el secundario se incluyan en este apartado. También son causas de hipocaliemia por pérdida renal de potasio la diuresis osmótica y la administración de diuréticos que impiden la reabsorción tubular de sodio; en ambos casos aumenta el flujo de orina que accede a los segmentos distales de la nefrona, arrastrando potasio a medida que se secreta, y esto propicia una secreción persisten-

te de potasio a ese nivel y, por tanto, una mayor eliminación urinaria del mismo.

- **Mayor pérdida digestiva de potasio**: se produce sobre todo por diarrea. También se pierde potasio con vómitos repetidos, pero en este caso la vía fundamental de la pérdida no es la digestiva (la concentración de potasio en el jugo gástrico es baja) sino la renal, puesto que al existir una depleción hídrosalina se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (v. anteriormente) y se instaura un hiperaldosteronismo secundario que aumenta la excreción urinaria de potasio.
- **Transferencia de potasio desde el EEC al EIC**: ocurre en la alcalosis (el potasio entra en la célula intercambiándose con hidrogeniones, que salen al EEC) y cuando se estimulan los receptores β_2 -adrenérgicos (situaciones de estrés, con liberación de catecolaminas, o tras la administración de medicamentos agonistas de dichos receptores), ya que ello acarrea el paso del ion al interior de las células (fundamentalmente las del músculo estriado) mediante activación de la bomba Na^+/K^+ ATPasa.

Manifestaciones

La hipocaliemia es a menudo asintomática. Sus eventuales manifestaciones clínicas derivan de un hecho clave: el potencial de reposo se aleja del potencial umbral, lo que comporta una mayor dificultad para que se desarrolle el potencial de acción transmembrana (v. cap.-e). Por tanto, existe una **menor excitabilidad neuromuscular** que se manifiesta por: *debilidad muscular generalizada*, disminución de la motilidad digestiva, con el consiguiente *enlentecimiento del tránsito gastrointestinal*, y alteraciones electrocardiográficas, fundamentalmente de la repolarización (lo más común es un *aplanamiento de la onda T y la aparición de ondas U*).

Otras posibles consecuencias de la hipocaliemia son diabetes insípida nefrogénica (por inhibición de la acción de la ADH en el riñón), alcalosis metabólica (entran hidrogeniones en el EIC y sale potasio al EEC) e hiperglucemia (el descenso de la caliemia inhibe la secreción de insulina).



HIPERCALIEMIA

Se define por una concentración sérica de potasio superior a 5,5 mmol/l. Su mecanismo más habitual es el **déficit de eliminación renal de potasio** (insuficiencia renal, déficit de mineralocorticoides) o la **salida de potasio intracelular al EEC** (p. ej., en la rabdomiólisis o en la acidosis, en esta última al intercambiarse potasio por hidrogeniones).

Antes de investigar su causa, hay que asegurarse de que la hipercaliemia es verdadera y no se trata de una pseudohipercaliemia; ésta se observa cuando se vierte al plasma potasio contenido en las células sanguíneas (p. ej., hemólisis de los hematíes presentes en la muestra de sangre examinada, destrucción de leucocitos y plaquetas en caso de leucocitosis o trombocitosis muy intensas).

Manifestaciones

Al contrario que la hipocaliemia, la hipercaliemia determina un acercamiento del potencial de reposo transmembrana al potencial umbral, lo que significa un **incremento de la excitabilidad neuromuscular** (v. cap.-e). No obstante, cuando la hipercaliemia es intensa el potencial de reposo y el potencial umbral están tan próximos que la célula se halla en un estado de despolarización casi permanente, lo que dificulta el paso de nuevos estímulos nerviosos. Por ello su expresión clínica es *debilidad muscular generalizada* y alteraciones electrocardiográficas diversas, en particular de la conducción cardíaca (secuencialmente aparecen *ondas T altas y picudas*, prolongación del intervalo PR, aplanamiento de la onda P, ensanchamiento del complejo QRS, continuidad de las ondas S y T, taquiarritmias ventriculares y parada cardíaca).

www

www.siempre-medicina.com



PUNTOS CLAVE

- El agua corporal total supone el 60% del peso corporal. El EIC contiene 2/3 del agua corporal total y el EEC el tercio restante; en el EEC se distinguen el espacio intravascular, el intersticial y un pequeño espacio denominado transcelular, que puede ser relevante en condiciones patológicas (tercer espacio). El sodio es el ion predominante en el EEC y el principal determinante de la osmolalidad plasmática; el equivalente en el EIC es el potasio.
- La transferencia de líquido entre el compartimento vascular y el intersticial se rige por las fuerzas de Starling.
- Los términos contracción y expansión se refieren, respectivamente, al descenso y aumento de volumen de los EEC o EIC debido a variaciones de su contenido acuoso.
- Deshidratación isotónica: pérdida proporcionada de agua y sodio. Determina una contracción del EEC sin cambios de la natremia ni de la osmolalidad del mismo, y el consiguiente descenso de la repleción arterial, que activa una respuesta neuroendocrina reguladora sistémica (activación del sistema nervioso simpático, del sistema renina-angiotensina-aldosterona y secreción no osmótica de vasopresina).
- La contracción del EEC se manifiesta por sequedad de mucosas, ausencia de sudor axilar, menor turgencia cutánea e hipotensión arterial. La regulación neuroendocrina sistémica se traduce por oliguria y taquicardia.
- Deshidratación hipotónica: pérdida predominante de sodio. Determina hiponatremia e hipoosmolalidad del EEC. La regulación local tiende a conseguir el equilibrio osmótico a través del desplazamiento de agua desde el EEC al EIC, lo que origina una contracción del EEC y una expansión del EIC; esta última se manifiesta por edema cerebral e hipertensión intracraneal.
- Deshidratación hipertónica: pérdida predominante de agua. Determina una contracción del EEC, hipernatremia e hiperosmolalidad del EEC. La regulación local consiste en un desplazamiento de agua desde el EIC al EEC, lo que produce una contracción del EIC, que tiene mayor expresión clínica en el sistema nervioso central.
- Hiperhidratación isotónica: ganancia proporcionada de agua y sodio; determina una expansión del EEC, que se manifiesta por edema e hipertensión arterial.
- Hiperhidratación hipotónica: ganancia predominante de agua (secreción inadecuada de ADH). Se expande el espacio EEC, lo que produce hiponatremia e hipoosmolalidad; y para reestablecer el equilibrio osmótico con el EIC tiene lugar un desplazamiento de agua desde el EEC al EIC, con la consiguiente expansión de este último.
- Hiperhidratación hipertónica: ganancia predominante de sodio. Determina hipernatremia e hiperosmolalidad del EEC; para restablecer el equilibrio osmótico con el EIC se trasvasa agua desde este espacio al EEC, y el resultado final es una expansión del EEC y una contracción del EIC.
- La hipocaliemia reduce la excitabilidad neuromuscular, que se manifiesta por debilidad muscular y alteraciones de la motilidad digestiva y la repolarización cardíaca.
- La hipercaliemia aumenta la excitabilidad neuromuscular, salvo cuando aquélla es muy intensa, en cuyo caso la excitabilidad se reduce, lo que puede llegar a originar parada cardíaca.

PATOLOGÍA DEL EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

ACIDOSIS

Acidosis metabólica
Acidosis respiratoria
Manifestaciones

ALCALOSIS

Alcalosis metabólica
Alcalosis respiratoria
Manifestaciones

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Las **pruebas de laboratorio** comprenden tres determinaciones en la sangre, preferentemente arterial, que reflejan el estado de las tres líneas defensivas que intervienen en el mantenimiento del equilibrio acidobásico (fig. 53-1):

- *pH* (valor normal: 7,35-7,45), inversamente relacionado con la concentración de hidrogeniones (H^+) en el plasma.
- *Concentración de bicarbonato* (HCO_3^- ; valor normal: 25 mmol/l).
- *Presión parcial de dióxido de carbono* (PCO_2): su valor (40 mmHg en sangre arterial y 45 mmHg en sangre venosa) es proporcional a la concentración de ácido carbónico (H_2CO_3).

Este estudio elemental se completa con la determinación del *hiato aniónico* (*anion gap*, fig. 53-2). Para comprender su significado hay que recordar que el equilibrio iónico del plasma supone que la suma de las concentraciones

de cationes sea igual a la suma de las concentraciones de aniones. Como muchos cationes y aniones plasmáticos no son fácilmente evaluables, en la práctica se determinan fundamentalmente la concentración de sodio, que es el principal catión del espacio extracelular, y las de cloro y bicarbonato, que son los principales aniones, hallando una diferencia de aproximadamente 12 mmol/l entre el primer valor y la suma de los otros dos:

$$[Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-]) = 12 \text{ mmol/l}$$

Este valor diferencial es lo que se denomina *hiato aniónico*, y se justifica porque en el plasma hay más cargas aniónicas diferentes de las del cloro y el bicarbonato (p. ej., albúmina, fosfatos, sulfato) que catiónicas distintas del sodio (p. ej., globulinas γ , calcio, magnesio) (fig. 53-2). El hiato se reducirá cuando aumenten los cationes (no sodio) o descendan los aniones (no cloro ni bicarbonato), y será mayor en las situaciones contrarias.

ACIDOSIS

Es una condición patológica en la que tiende a descender el valor normal del pH de la sangre (acidemia); su origen puede ser un trastorno metabólico (acidosis metabólica) o respiratorio (acidosis respiratoria).

ACIDOSIS METABÓLICA

Es el estado caracterizado por un exceso de ácidos distintos al ácido carbónico. Sus mecanismos son una **acumulación de ácidos no volátiles** (por aumento de producción o falta de excreción) o una **pérdida de bicarbonato** del espacio extracelular (por las heces o la orina). Es habitual desglosar sus causas en dos apartados, según sea el hiato aniónico:

- *Hiato aniónico alto*: aumenta la concentración de aniones que habitualmente no se determinan como,

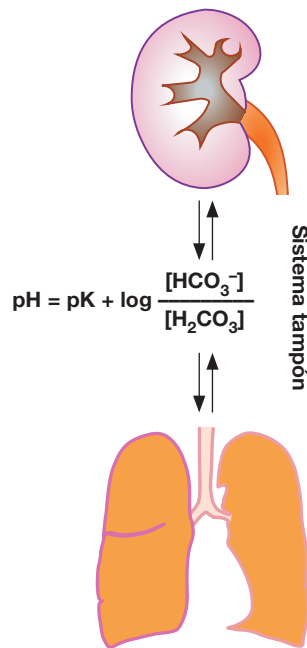


Figura 53-1

Integración de las tres líneas de defensa del equilibrio acidobásico: ecuación de Henderson-Hasselbach. A pesar de que en nuestro organismo se genera una importante carga ácida vinculada, sobre todo, a ácidos no volátiles, que son ácidos fuertes, la concentración de hidrogeniones de la sangre se halla en el estrecho límite de 35 a 45 nmol/l, lo que corresponde a un pH entre 7,35 y 7,45. Esto se consigue gracias a tres «líneas de defensa»: sistemas tampones (un ácido, que libera hidrogeniones cuando el fluido en el que está disuelto el tampón es demasiado alcalino; y una base, que los capta cuando es demasiado ácido), función respiratoria y función renal. Se dispone de tampones intracelulares (p. ej., tampón fosfato, hemoglobina y proteínas), pero el principal sistema tampón se halla en el espacio extracelular, y lo constituye el ion bicarbonato (HCO_3^-) y su ácido conjugado (ácido carbónico: H_2CO_3); el bicarbonato capta hidrogeniones procedentes de los ácidos no volátiles, y de la unión entre ambos surge un ácido débil, el ácido carbónico. Para que pueda seguir actuando el sistema tampón, debe eliminarse el exceso de ácido carbónico a través de la ventilación pulmonar, en forma de dióxido de carbono [CO_2] y agua (la eficacia de esta línea es limitada porque la ventilación también lo es); y asimismo, hay que reponer el bicarbonato gastado en el ejercicio de su función amortiguadora de la sobrecarga ácida, para lo cual el riñón genera y reabsorbe bicarbonato en el túbulo, además de eliminar hidrogeniones procedentes de ácidos no volátiles, en forma de acidez titulable y de amonio urinario (esta línea defensiva renal es más lenta que las anteriores, pero definitiva). La ecuación de Henderson-Hasselbach pone en relación el pH con el comportamiento de las tres líneas defensivas analizadas, donde el numerador depende de la eficacia del riñón, y el denominador de la del pulmón. El pH normal requiere una relación entre la concentración de bicarbonato y ácido carbónico de 20:1 (por cada molécula de ácido carbónico debe haber 20 iones bicarbonato).

Otros cationes	Otros aniones	Hiato aniónico
Na ⁺		
	HCO_3^-	
	Cl^-	

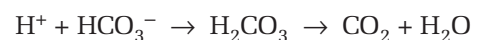
Figura 53-2

Hiato aniónico (anion gap).

por ejemplo, lactato, acetato y sulfato, que se acumulan en la acidosis láctica, la cetoacidosis diabética y en la acidosis que acompaña a la insuficiencia renal, respectivamente.

- **Hiato aniónico normal:** se pierde bicarbonato por vía digestiva (p. ej., diarrea) o renal (acidosis tubular proximal), y ello propicia la reabsorción de cloro para mantener la electroneutralidad del medio interno; en consecuencia, el hiato aniónico no se modifica y la acidosis es, además, hiperclorémica.

La repercusión de la carga de hidrogeniones sobre el **sistema tampón extracelular** ácido carbónico/bicarbonato se representa en la figura 53-3 A: el ion bicarbonato capta los hidrogeniones, se transforma en ácido carbónico, y éste tiende a descomponerse en dióxido de carbono y agua. Es decir, la carga de hidrogeniones desvía hacia la derecha las reacciones:



Por tanto, la consecuencia de estas transformaciones es un *descenso de la concentración plasmática de bicarbonato*, gastado en amortiguar los hidrogeniones. Éstos también pueden acceder al interior de las células, donde son amortiguados por tampones intracelulares (fosfatos, proteínas).

Al mismo tiempo que los hidrogeniones actúan sobre los sistemas tampón, también repercuten, junto con el exceso de dióxido de carbono, sobre la actividad de la **línea de defensa pulmonar** (fig. 53-3 B), aumentado la ventilación alveolar por estímulo del centro respiratorio, con lo cual se elimina dióxido de carbono y agua; esto favorece de nuevo el desplazamiento hacia la derecha de la reacción $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$, expulsándose más dióxido de carbono y agua, y así sucesivamente. El efecto final de la intervención de línea de defensa pulmonar es un *descenso de la concentración de ácido carbónico*.

Llegados a este punto del proceso, se pueden producir dos situaciones (fig. 53-3 C):

- Que con el descenso de la concentración de ácido carbónico se reequilibre la relación normal 20:1 del cociente $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$, que había disminuido al consumirse bicarbonato por la actuación del sistema tampón extracelular (en la fig. 53-3 C se idealiza este hecho con dos flechas de sentido descendente delante tanto de la concentración de bicarbonato como de la de ácido carbónico). En este caso la línea de defensa pulmonar habrá sido eficaz y el pH de la sangre se mantendrá normal: *acidosis metabólica compensada*.
- Que el descenso de la concentración de ácido carbónico no sea suficiente para reequilibrar la relación del cociente $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$, y ésta siga siendo inferior a 20 (en la fig. 53-3 C se idealiza este hecho con dos flechas descendentes delante del bicarbonato y sólo una flecha descendente delante del ácido

carbónico), con lo cual el pH será infranormal; se habla entonces de *acidosis metabólica descompensada*. En este caso la única forma de normalizar la relación $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$, y con ello el pH, será aumentar el valor del numerador de dicha fracción; con esta finalidad, la **línea de defensa renal** (fig. 53-3 D) fuerza la generación y la reabsorción a la sangre de bicarbonato, además de aumentar la excreción de hidrogeniones provenientes de ácidos no volátiles. Evidentemente, el riñón será incapaz de regular el trastorno cuando la causa inicial de la acidosis metabólica sea un trastorno renal.

ACIDOSIS RESPIRATORIA

Es una condición en la que se acumula ácido carbónico. Su mecanismo es la **hipoventilación alveolar** (insuficiencia respiratoria total). Existe, por tanto, un defecto primario de la línea de defensa pulmonar, que determina el aumento de dióxido de carbono en la sangre, promoviendo en el sistema tampón extracelular ácido carbónico/bicarbonato (fig. 53-4 A) el desvío hacia la izquierda de las reacciones:



La consecuencia de este desplazamiento es un *aumento de la concentración de ácido carbónico*, que al ionizarse eleva la concentración de hidrogeniones del espacio extracelular. Por tanto, en la acidosis respiratoria este sistema tampón extracelular no desarrolla una función amortiguadora, ya que el trastorno ventilatorio incide directamente sobre él; no obstante, los hidrogeniones procedentes de la disociación del ácido carbónico pueden combinarse con la base de **tampones intracelulares**, aunque su eficacia compensadora es escasa.

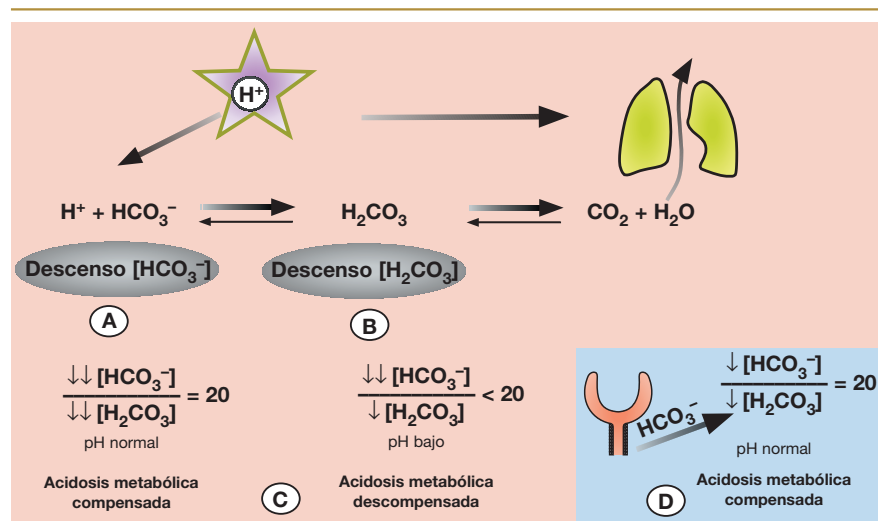


Figura 53-3 Acidosis metabólica. Repercusión sobre el sistema tampón extracelular (A); actuación compensatoria de la línea de defensa pulmonar (B) y posibles consecuencias sobre la relación bicarbonato/ácido carbónico (C); actuación compensatoria de la línea de defensa renal (D).

En estas circunstancias, es fundamental la actuación de la **línea de defensa renal**, que interviene como mecanismo compensador, sobre todo, generando y reabsorbiendo bicarbonato. De esta manera se produce un *aumento de la concentración de bicarbonato*, que tiende a reequilibrar la relación del cociente $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$, disminuida por el incremento de la concentración de ácido carbónico. Sin embargo, el desarrollo de estos mecanismos compensadores renales requiere tiempo, por lo que su eficacia depende de la forma de instauración de la insuficiencia respiratoria:

- En la insuficiencia respiratoria total aguda (fig. 53-4 B) el riñón no dispone de tiempo suficiente para ejercer su función compensadora y conseguir una relación normal 20:1 del cociente $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$, por lo que persiste el descenso del pH; el trastorno del equilibrio acidobásico se califica de *acidosis respiratoria descompensada*.
- En la insuficiencia respiratoria total crónica (fig. 53-4 C), la línea de defensa renal sí puede actuar de la forma antes indicada, y el pH se normalizará, a expensas de aumentar la concentración plasmática de bicarbonato: *acidosis respiratoria compensada*.

MANIFESTACIONES

En la **acidosis metabólica** la hiperventilación compensatoria se manifiesta por un patrón respiratorio profundo y lento (respiración de Kussmaul; v. fig. 20-3) y la consiguiente *disnea*. En la sangre es característico el *descenso de la PCO_2* y de la *concentración de bicar-*

bonato, mientras que el pH será *normal o bajo*, según se trate de una acidosis metabólica compensada o descompensada. Asimismo, se detecta hipercalemia, ya que el potasio sale de la célula intercambiándose con hidrogeniones, que penetran en el interior de la misma.

En la **acidosis respiratoria** las manifestaciones predominantes son las de la insuficiencia respiratoria total (hipoxia hipoxémica e hipercapnia); en la sangre se constatan sendos *ascensos de la PCO_2* y del *bicarbonato*, y el pH será *normal o bajo*, dependiendo del grado de compensación de la acidosis.

Junto a lo anterior, en cualquier tipo de acidosis se presentan una serie de manifestaciones vinculadas al propio **aumento de la concentración de hidrogeniones**:

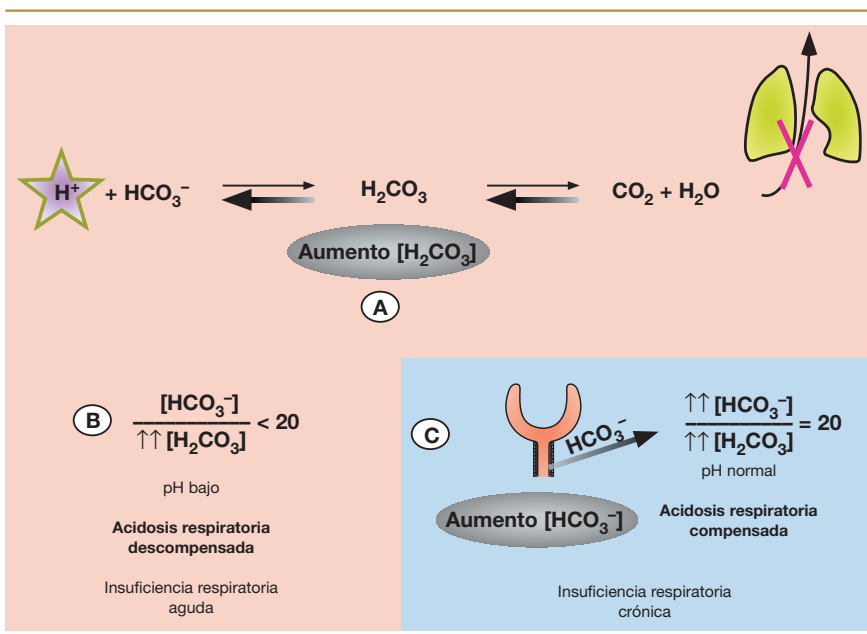
- *Manifestaciones cardiovasculares*: consisten en depresión de la contractilidad miocárdica, arritmias cardíacas e hipotensión arterial.
- *Estado confusional agudo y coma metabólico*.
- *Osteomalacia*: está presente en la acidosis crónica; es debida a hipofosfatemia por el uso continuado, como mecanismo amortiguador, de los tampones óseos de fosfato.

ALCALOSIS

Es un trastorno del equilibrio acidobásico en el que tiende a elevarse el pH normal de la sangre (alcalemia); dependiendo de cuál sea su origen, se distinguen alcalosis metabólica y alcalosis respiratoria.

Figura 53-4

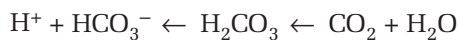
Acidosis respiratoria. Repercusión sobre el sistema tampón extracelular (A); relación bicarbonato/ácido carbónico en la insuficiencia respiratoria aguda (B); actuación compensatoria de la línea de defensa renal en la insuficiencia respiratoria crónica (C).



ALCALOSIS METABÓLICA

Es un estado caracterizado por el déficit relativo de ácidos, con excepción del ácido carbónico. Puede producirlo el aporte exógeno de bicarbonato (p. ej., administración excesiva de sustancias alcalinas), pero su mecanismo más habitual es una **pérdida de hidrogeniones del espacio extracelular**, ya sea porque se eliminan por vía digestiva (vómitos, que son ricos en ácido clorhídrico) o renal (hiperaldosteronismo), o bien porque los hidrogeniones pasan al interior de las células, intercambiándose con iones potasio, como ocurre en la hipocaliemia intensa. Además de alguna de las causas citadas, el desarrollo y mantenimiento de la alcalosis metabólica requiere la presencia, entre otros factores, de una reducción de volumen del espacio extracelular, ya que esta circunstancia propicia un incremento de la reabsorción tubular de sodio, al cual se le une el bicarbonato, incrementando así la concentración de éste en la sangre.

La pérdida de hidrogeniones trata de compensarla el **sistema tampón extracelular** ácido carbónico/bicarbonato (fig. 53-5 A) desviando hacia la izquierda las reacciones siguientes:



Así se aportan hidrogeniones al medio interno, pero también se produce un *aumento de la concentración plasmática de bicarbonato*. Al mismo tiempo, el déficit de hidrogeniones frena la actividad del centro respiratorio, y la **línea de defensa pulmonar** (fig. 53-5 B) actúa disminuyendo la ventilación, con lo cual se acumula dióxido de carbono y agua, y esto promueve nuevos desplazamientos hacia la izquierda de la reacción $\text{H}_2\text{CO}_3 \leftarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$; el resultado es un *aumento de la concentra-*

ción de ácido carbónico, cuya repercusión sobre el equilibrio acidobásico es variable:

- Si al aumentar la concentración de ácido carbónico se reequilibra la relación normal 20:1 del cociente $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$, aumentada al generarse bicarbonato por la actuación del sistema tampón extracelular (este hecho se idealiza en la fig. 53-5 C con dos flechas de sentido ascendente delante de cada una de dichas sustancias), la línea de defensa pulmonar habrá sido eficaz y el pH se mantendrá normal: *alcalosis metabólica compensada*. Nótese que el pulmón compensa la alcalosis metabólica de la misma forma que produce acidosis respiratoria.
- Si, a pesar del incremento de la concentración de ácido carbónico, sigue estando elevada la relación $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$ (en la fig. 53-5 C se idealiza este hecho con dos flechas ascendentes delante del bicarbonato y una flecha ascendente delante del ácido carbónico), aumentará el pH; a esta situación se la califica de *alcalosis metabólica descompensada*. En estas condiciones la única forma de normalizar el pH será mediante la actuación de la **línea de defensa renal** (fig. 53-5 D), que interviene disminuyendo la reabsorción de bicarbonato; de este modo se produce un descenso del numerador de la fracción $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$, y al normalizarse la relación entre ambas sustancias, también lo hace el pH.

ALCALOSIS RESPIRATORIA

Es un estado caracterizado por el déficit de ácido carbónico. Siempre es la consecuencia de una *hiperventilación alveolar* (p. ej., ansiedad, fiebre, fase inicial de la sepsis).

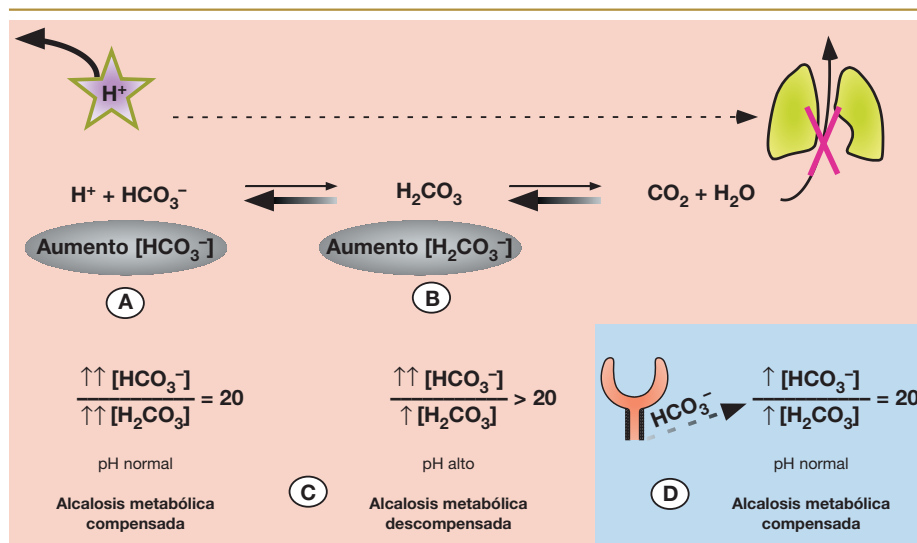


Figura 53-5 Alcalosis metabólica. Repercusión sobre el sistema tampón extracelular (A); actuación compensatoria de la línea de defensa pulmonar (B) y posibles consecuencias sobre la relación bicarbonato/ácido carbónico (C); actuación compensatoria de la línea de defensa renal (D).

El incremento de la ventilación condiciona una mayor eliminación de dióxido de carbono y agua. El descenso de la concentración de dióxido de carbono en la sangre propicia en el sistema tampón extracelular ácido carbónico/bicarbonato (fig. 53-6 A) una desviación hacia la derecha de las reacciones:



La consecuencia es un *descenso de la concentración de ácido carbónico* y la disminución de la concentración de hidrogeniones. Obsérvese que el pulmón produce alcalosis respiratoria por el mismo mecanismo que compensa una acidosis metabólica, y que el sistema tampón extracelular no puede desarrollar su función amortiguadora porque el trastorno acidobásico afecta a uno de sus componentes, el ácido carbónico. Los **tampones intracelulares** actúan liberando hidrogeniones del espacio intracelular al extracelular; y, debido a una activación de la glucólisis, aumenta la producción de piruvato y lactato, que también aportan hidrogeniones. La combinación de esos hidrogeniones con bicarbonato tiende a descender la concentración de bicarbonato en la sangre, pero incluso así la relación $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$ sigue siendo alta (fig. 53-6 B), y con ella, el pH: *alcalosis respiratoria descompensada*.

Por tanto, en esta situación, la **línea de defensa renal** (fig. 53-6 C) será decisiva para equilibrar la relación normal 20:1 del cociente $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$; para ello disminuye la reabsorción tubular de bicarbonato y se produce un *descenso de la concentración plasmática de bicarbonato*. No obstante, como las circunstancias que generalmente producen alcalosis respiratoria son agudas y de corta duración y la actuación renal precisa tiempo para desarrollarse, en la práctica clínica la alcalosis respiratoria compensada es poco frecuente.

MANIFESTACIONES

Una de las manifestaciones más habituales de la alcalosis es la *tetania*, que traduce un aumento de la excitabilidad neuromuscular debida a la reducción del calcio iónico libre, ya que en la alcalosis aumenta la afinidad de las proteínas plasmáticas por dicho ion (v. cap. 46). En la sangre se constata un *pH* normal o *alto*, dependiendo de que la alcalosis esté compensada o no; y junto a ello, alteraciones de la PCO_2 y de la concentración plasmática de bicarbonato:

- *Descenso de PCO_2 y bicarbonato*, en la alcalosis respiratoria.
- *Aumento de PCO_2 y bicarbonato*, en la alcalosis metabólica.

Al contrario de lo que ocurre en la acidosis, en la alcalosis penetran iones potasio en las células en intercambio con hidrogeniones, produciéndose hipocaliemia (recuérdese que la reducción intensa de la caliemia es, asimismo, una causa de alcalosis metabólica).

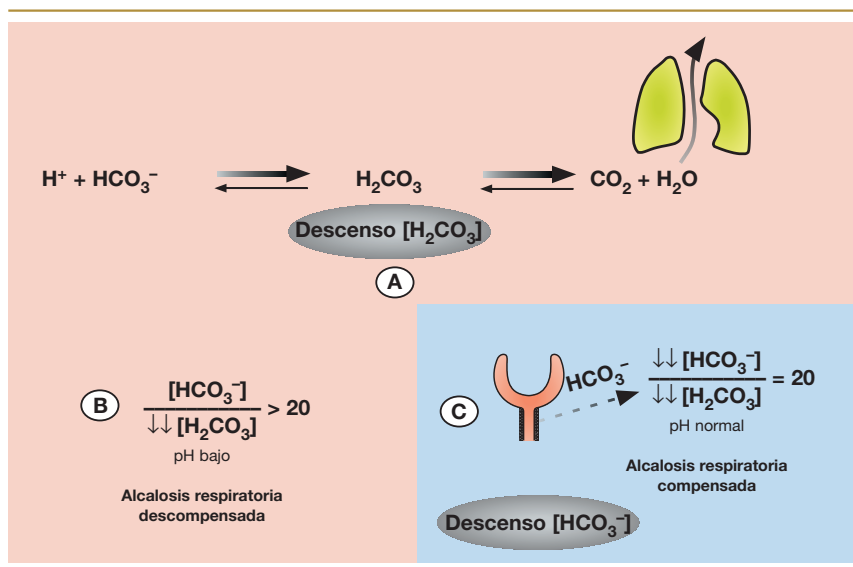
A modo de colofón, en la tabla 53-1 se resumen los aspectos más relevantes de los trastornos del equilibrio acidobásico tratados en el presente capítulo.

Tabla 53-1. Trastornos del equilibrio acidobásico y su compensación

	Trastorno	Compensación
Acidosis		
Metabólica	Descenso de bicarbonato	Descenso de ácido carbónico
Respiratoria	Elevación de ácido carbónico	Elevación de bicarbonato
Alcalosis		
Metabólica	Elevación de bicarbonato	Elevación de ácido carbónico
Respiratoria	Descenso de ácido carbónico	Descenso de bicarbonato

Las modificaciones de los niveles de ácido carbónico se reflejan por cambios en el mismo sentido de la PCO_2 en la sangre.

Figura 53-6 Alcalosis respiratoria. Repercusión sobre el sistema tampón extracelular (A); relación bicarbonato/ácido carbónico en la alcalosis respiratoria descompensada (B); actuación compensatoria de la línea de defensa renal (C).



PUNTOS CLAVE

- En el metabolismo celular se genera una importante carga ácida constituida por ácido carbónico, volátil y débil, y ácidos no volátiles y fuertes, provenientes del metabolismo de determinados aminoácidos. A pesar de ello, la concentración de hidrogeniones en la sangre se mantiene entre 35 y 45 nmol/l (pH: 7,35-7,45) gracias a la actuación de tres «líneas de defensa»: sistemas tampones, línea defensiva pulmonar y renal.
- El principal sistema tampón del líquido extracelular es el constituido por el ion bicarbonato y su ácido conjugado, el ácido carbónico. La relación normal entre la concentración de bicarbonato y ácido carbónico es de 20:1; cualquier cambio de la relación entre ambos productos se refleja por una variación del pH de la sangre. La concentración de bicarbonato está controlada por el riñón y la del ácido carbónico por el pulmón.
- El pulmón interviene en la regulación del equilibrio acidobásico a través de la ventilación, que elimina dióxido de carbono, lo que a su vez equivale a expulsar ácido carbónico.
- El riñón interviene en la regulación del equilibrio acidobásico excretando hidrogeniones procedentes de ácidos no volátiles y, sobre todo, variando la reabsorción y la generación de bicarbonato en el túbulo.
- Acidosis: condición patológica en la que tiende a descender el valor normal del pH de la sangre; su origen puede ser un trastorno metabólico (acidosis metabólica) o pulmonar (acidosis respiratoria).
- En la acidosis metabólica se acumulan ácidos, con excepción del ácido carbónico. Los hidrogeniones son tamponados por bicarbonato, y por ello descendiendo la concentración plasmática de esta sustancia. El descenso del bicarbonato se compensa reduciendo la concentración de ácido carbónico, lo que puede conseguirse teóricamente mediante la hiperventilación propiciada por la acumulación de hidrogeniones. Si tras ello se mantiene la relación normal entre bicarbonato y ácido carbónico, el pH será normal (acidosis metabólica compensada); y cuando el pH persiste descendido (acidosis metabólica descompensada), aún puede alcanzarse la relación normal, y compensarse la acidosis, generando y reabsorbiendo bicarbonato en el túbulo renal.
- En la acidosis respiratoria se acumula ácido carbónico como consecuencia de una hipoventilación alveolar (insuficiencia respiratoria total). El aumento de la concentración de ácido carbónico sólo puede compensarse con un incremento del bicarbonato, lo cual se consigue generándolo y reabsorbiéndolo en el túbulo (acidosis respiratoria compensada); la compensación renal requiere tiempo, por lo que sólo es eficaz en la insuficiencia respiratoria total de evolución crónica. En la insuficiencia respiratoria total aguda aumenta la concentración de ácido carbónico, pero no la de bicarbonato, y el pH es bajo (acidosis respiratoria descompensada).
- Alcalosis: condición patológica en la que tiende a elevarse el valor normal del pH de la sangre; su origen puede ser metabólico (alcalosis metabólica) o respiratorio (alcalosis respiratoria).
- En la alcalosis metabólica existe un déficit relativo de ácidos, con excepción del ácido carbónico. La consecuencia inmediata es un aumento de la concentración plasmática de bicarbonato, que deberá compensarse elevando la concentración de ácido carbónico mediante una disminución de la ventilación alveolar. Si la actuación de la línea de defensa pulmonar equilibra la relación entre bicarbonato y ácido carbónico, el pH no variará (alcalosis metabólica compensada); en caso contrario, el pH será alto (alcalosis metabólica descompensada) y el equilibrio definitivo sólo se alcanzará disminuyendo la reabsorción tubular de bicarbonato.
- En la alcalosis respiratoria existe un déficit de ácido carbónico a causa de hiperventilación alveolar. El descenso de la concentración de ácido carbónico debe compensarse con una reducción del bicarbonato, lo cual sólo puede conseguirse reduciendo su reabsorción tubular. Dado que la causa de la alcalosis suele ser un problema agudo y la actuación del riñón requiere tiempo, la alcalosis respiratoria generalmente no llega a compensarse.

PATOLOGÍA DE LA NUTRICIÓN

MÉTODOS DE EXPLORACIÓN

OBESIDAD

Manifestaciones

MALNUTRICIÓN PROTEICOENERGÉTICA

Consecuencias metabólicas Manifestaciones

ALTERACIONES NUTRICIONALES ESPECÍFICAS

Deficiencia y exceso de vitaminas Deficiencia y exceso de oligoelementos

TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO ALIMENTARIO

MÉTODOS DE EXPLORACIÓN

El estado nutricional puede explorarse obteniendo determinados indicadores antropométricos o mediante diversas pruebas de laboratorio. Entre los **indicadores antropométricos**, destacan:

- *Porcentaje del peso corporal con respecto al peso ideal*, este último obtenido en tablas de referencia: durante la fase de crecimiento se compara el peso corporal con el peso ideal para la talla y la edad, cuyos valores normales también se hallan en tablas.
- *Índice de masa corporal (IMC)*: se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / (\text{talla [m]})^2$$

El valor normal está comprendido entre 20 y 25.

- *Pliegue de grasa subcutánea*: se mide sobre el tríceps con un aparato lipocalibrador; sus resultados están relacionados con la cantidad de grasa total del individuo.
- *Perímetro braquial y área muscular del brazo*: el primer indicador se determina con una cinta métrica, y el segundo aplicando una fórmula en la que se incluyen el perímetro braquial y el pliegue cutáneo tricipital; ambos parámetros reflejan la cuantía de masa muscular del sujeto.

Entre las **pruebas de laboratorio** se incluye la determinación de las concentraciones séricas de diversas proteínas de origen visceral:

- *Albúmina* (valor normal: 3,5-5,5 g/dl).
- *Prealbúmina* (valor normal: 19,5-35,5 mg/dl); es más útil que la determinación de la albuminemia para valorar modificaciones a corto plazo del estado nutricional proteico, por tener una vida media más corta (2-3 días).
- *Transferrina* (valor normal: 170-290 mg/dl).
- *Proteína transportadora del retinol* (los valores dependen de cada laboratorio).

La medida en la orina de 24 h de *creatinina* (producto derivado de la creatina del músculo esquelético) es útil para evaluar la masa muscular.

OBESIDAD

Se caracteriza por una acumulación excesiva de grasa, con el consiguiente aumento del peso corporal. Se define utilizando como método de medida el IMC; y así, se habla de sobrepeso cuando el IMC se sitúa entre 25 y 30; de obesidad propiamente dicha, si el valor se halla entre 30 y 40; y de obesidad mórbida, si es superior a 40. La obesidad puede observarse en el contexto de una patología determinada (p. ej., síndrome de Cushing),

pero en la mayor parte de los casos se presenta de forma aislada (obesidad simple).

En último término, la obesidad es el resultado de un balance energético positivo (fig. 54-1), cuyos mecanismos son:

- **Ingreso energético excesivo:** aunque de forma aislada no sea muy importante, si se repite regularmente al cabo de un tiempo induce una significativa ganancia de masa grasa. Especial transcendencia tiene el *consumo preferente de alimentos grasos*, ya que al sobrepasarse las necesidades energéticas del individuo, el excedente de grasa se acumula en el tejido adiposo. Recientemente se ha sugerido un relación entre obesidad y tipo de flora intestinal, con predominio en el paciente obeso de bacterias que condicionan una mayor capacidad de extracción de energía de los alimentos ingeridos.
- **Disminución del gasto energético:** sería la explicación de la obesidad cuando el ingreso de energía no ha sido excesivo. Una *reducción del gasto energético basal* se ha detectado en algunos individuos obesos o en determinadas etnias, lo que sugiere la existencia de condicionantes genéticos (poligénicos). La *reducción del gasto energético condicionado por la actividad física* (uso frecuente de medios de transporte o sedentarismo característico de las sociedades avanzadas), es un factor fundamental de riesgo de obesidad en las sociedades avanzadas.
- **Defecto de oxidación de los depósitos de grasa:** en esta circunstancia la grasa depositada no puede utilizarse como fuente de energía, ni su energía puede

ser disipada en forma de calor. Destacan ciertas alteraciones de los mecanismos que intervienen en el control del balance energético, especialmente algunos raros defectos genéticos monogénicos del sistema de la leptina (fig. 54-2) que afectan a su secreción, a la función de sus receptores hipotalámicos o de los receptores β_3 -adrenérgicos del tejido adiposo, o bien a la vía metabólica hipotalámica inhibidora del apetito que se halla bajo la influencia de la leptina (p. ej., defecto de síntesis de hormona estimulante de melanocitos).

Según la distribución regional de la grasa acumulada, se distinguen dos tipos de obesidad: a) **obesidad superior o de tipo androide**, más frecuente en el hombre, caracterizada por la acumulación de grasa en el tejido subcutáneo abdominal por encima de la cintura y por un aumento de la grasa visceral (mesenterio, epipión), que se evidencia mediante tomografía computarizada o resonancia magnética, y b) **obesidad inferior o ginecoide**, más habitual en la mujer, consistente en la acumulación de grasa preferentemente en el bajo vientre, caderas y muslos. Es probable que en el desarrollo de un tipo u otro de obesidad estén implicados factores genéticos. La diferenciación clínica de ambas modalidades se realiza calculando la relación entre el perímetro de la cintura y el de la cadera (índice cintura/cadera).

MANIFESTACIONES

Lo más relevante son una serie de alteraciones metabólicas y vasculares cuya asociación con la propia

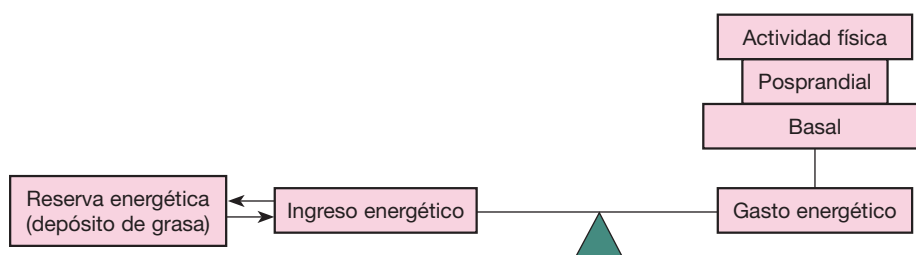


Figura 54-1

Balance energético. La energía aportada por los principios inmediatos ingeridos (ingreso energético) debe ser suficiente para satisfacer los requerimientos energéticos del organismo (gasto energético): balance energético equilibrado. Todo descenso del ingreso o aumento del gasto condiciona un balance energético negativo, que deberá reequilibrarse utilizando la reserva energética de los depósitos de grasa, con la consiguiente pérdida de peso; y viceversa, el aumento del ingreso o el descenso del gasto (balance energético positivo) propician la acumulación de triglicéridos en los depósitos adipocitarios, aumentando el peso corporal. El contenido energético de los principios inmediatos ingeridos se expresa en kilocalorías (kcal) o kilojulios (kJ): 1 kcal = 4,2 kJ; los hidratos de carbono y las proteínas aportan 4 kcal/g, y la grasa (triglicéridos exógenos) 9 kcal/g. El gasto energético basal o energía necesaria para desarrollar las funciones celulares supone el 60-80% del gasto energético total; el gasto energético posprandial (efecto térmico de los alimentos) se asocia con procesos de digestión, absorción, metabolismo y almacenamiento de los propios nutrientes; el gasto energético condicionado por la actividad física constituye el componente energético más variable del gasto energético total. La reserva energética está «jerarquizada»: lo prioritario es el depósito de triglicéridos en el tejido adiposo (sólo se «quema» parte de las grasas ingeridas con la dieta, y su almacenamiento en el adipocito apenas requiere gasto energético); los depósitos energéticos de hidratos de carbono, como glucógeno muscular y hepático, son escasos (hay prioridad para la combustión de los hidratos de carbono de la dieta y su depósito precisa un alto gasto de energía); también se transforman en grasas de depósito el exceso de hidratos de carbono y proteínas aportados por la dieta.

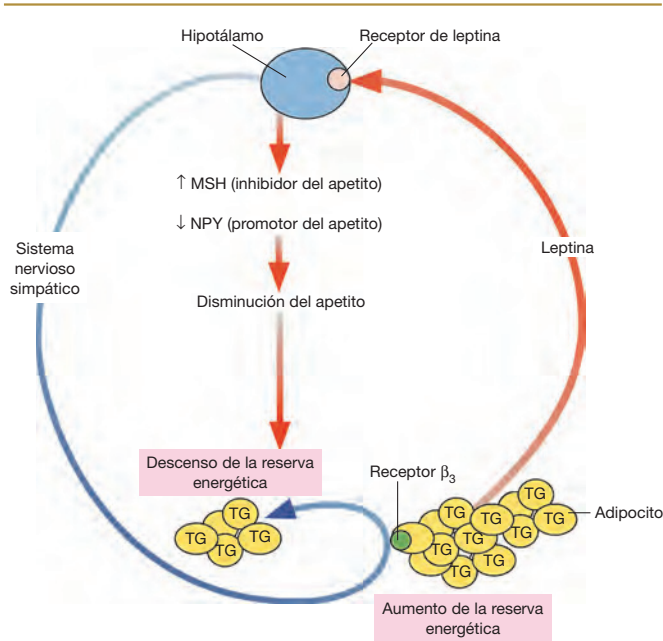


Figura 54-2 Control del balance energético por el tejido adiposo. El propio adipocito contribuye a equilibrar el balance energético a través de un sistema de retroalimentación negativa que relaciona el tejido adiposo y el cerebro. Al acumularse triglicéridos (TG) en el tejido adiposo, aumenta la reserva energética, y el adipocito secreta una hormona denominada leptina (derivado de la raíz griega *leptos* = delgado) que actúa sobre receptores específicos localizados en el núcleo ventromedial del hipotálamo (centro de la saciedad), activando una vía metabólica inhibidora del apetito constituida por proopiomelanocortina y hormona estimulante de melanocitos (MSH), inhibiendo la secreción de neuropéptido Y (NPY), un estimulante del apetito, y activando el sistema nervioso simpático y la liberación de catecolaminas, lo que propicia la lipólisis a través del estímulo de receptores β_3 -adrenérgicos del tejido adiposo, descendiendo así la reserva energética y liberándose la energía en forma de calor.

obesidad (en especial la superior) configura lo que se conoce como **síndrome metabólico** (fig. 54-3). Un mecanismo clásico de esos trastornos es la actuación de *ácidos grasos libres circulantes* provenientes de los adipocitos del tejido subcutáneo abdominal y de la grasa visceral; los ácidos grasos se liberan en exceso como consecuencia de un incremento del efecto lipolítico de las catecolaminas vinculado a un aumento de la expresión y de la sensibilidad de los receptores β_3 -adrenérgicos adipocitarios. En la actualidad cobra también importancia la participación de determinadas sustancias secretadas por el tejido adiposo, llamadas genéricamente *adipocitocinas*. Una de ellas es la leptina, ya mencionada anteriormente, que actúa como reguladora del ingreso energético. Pero otras adipocitocinas tienen una intervención primordial en los trastornos metabólicos y vasculares asociados con la

obesidad; así, destaca el aumento de la secreción por el tejido adiposo de resistina y de citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF α) y el descenso de la síntesis de adiponectina.

Además de la obesidad, los principales integrantes del síndrome metabólico son (fig. 54-3):

- **Resistencia a la insulina**, con hiperinsulinismo: hay que señalar que la resistencia a la acción de la insulina se asocia con un aumento de la lipólisis y la consiguiente liberación de ácidos grasos desde el tejido adiposo al torrente circulatorio, cuyo papel en el desarrollo del síndrome ya se ha indicado.
- **Diabetes mellitus de tipo 2**: está relacionada concretamente con el hiperinsulinismo.
- **Hipertrigliceridemia y descenso del colesterol contenido en lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol)**: la hipertrigliceridemia surge por aumento de la síntesis hepática de triglicéridos, al elevarse el aporte de ácidos grasos al hígado, y puede promover una acumulación de triglicéridos a ese nivel (*esteatosis hepática*). La esteatosis se acompaña a veces de inflamación del parénquima hepático (esteatohepatitis), en cuyo origen están implicadas adipocitocinas proinflamatorias (en particular TNF- α) y radicales libres de oxígeno generados al oxidarse los ácidos grasos que acceden al hígado.
- **Hipertensión arterial**: el propio hiperinsulinismo contribuye a la elevación de la presión arterial.
- **Diátesis trombótica**: es debida al aumento de producción de fibrinógeno por el hígado, y del inhibidor-1 del activador tisular del plasminógeno por los adipocitos.

La principal trascendencia del síndrome metabólico estriba en *el riesgo de patología cardiovascular* (cardiopatía isquémica en particular) que entraña, al promover el desarrollo de la placa de ateroma (v. cap. 28).

Otros problemas relacionados con cualquier tipo de obesidad son **trastornos de índole mecánica**. Por ejemplo, la sobrecarga articular condiciona una mayor incidencia de *artrosis* en la rodilla o la cadera. El depósito excesivo de grasa en la pared torácica y abdominal limita mecánicamente la expansión del tórax, lo que puede ocasionar un *síndrome de obesidad-hipoventilación* y, asimismo, puede asociarse un *síndrome de apneas durante el sueño* de tipo obstructivo (v. cap. 21).

MALNUTRICIÓN PROTEICOENERGÉTICA

También denominada malnutrición proteicocalórica, es un estado nutricional caracterizado por la existencia de un déficit energético, proteico o, más frecuentemen-

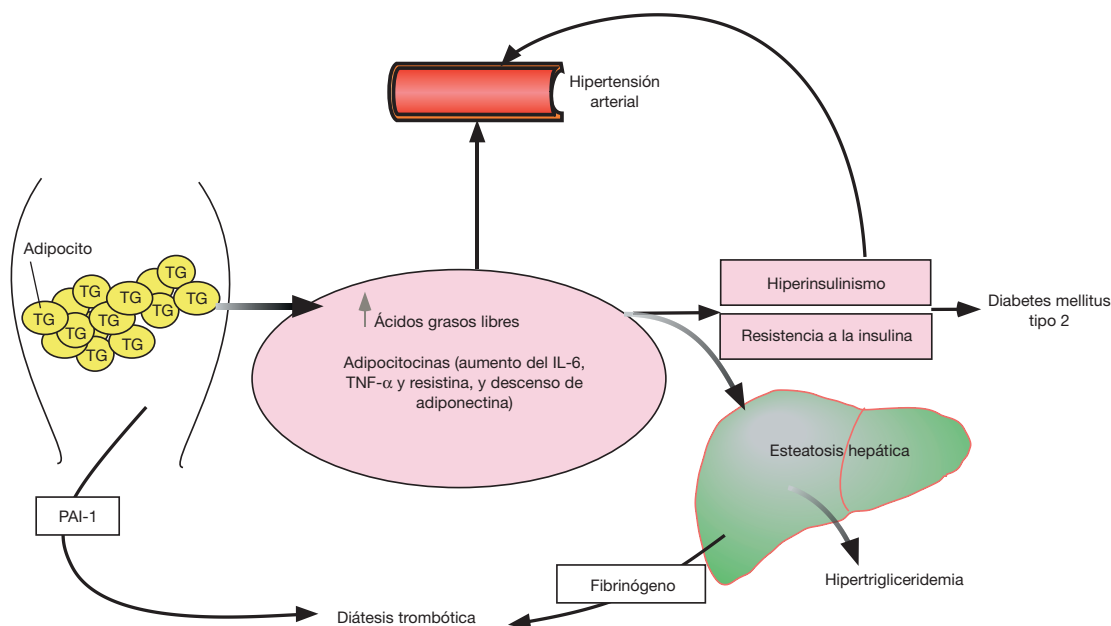


Figura 54-3 Síndrome metabólico. Los ácidos grasos libres y adipocitocinas (aumento de niveles de interleucinas 6, factor de necrosis tumoral y resistina) secretadas por tejido adiposo en la obesidad superior provocan hiperinsulinismo y resistencia a la insulina, con riesgo de diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia y esteatosis hepática. A ello contribuye el descenso de otra adipocitocina, la adiponectina. El hiperinsulinismo, el aumento de los ácidos grasos libres y los cambios en las adiponectinas circulantes propician el desarrollo de hipertensión arterial. El aumento de síntesis del inhibidor-1 del activador tisular del plasminógeno (PAI-1) en los adipocitos y de fibrinógeno en los hepatocitos predispone a la trombosis.

www.siempre-medicina.com

te, proteico y energético (malnutrición mixta). Sus mecanismos son:

- **Ingreso proteicoenergético insuficiente:** es debido al ayuno prolongado, que puede ser voluntario, consecuente a la escasez de alimentos en países subdesarrollados, estar presente en el contexto de la denominada anorexia nerviosa (v. más adelante), estar ocasionado por la anorexia que provocan múltiples enfermedades (p. ej., inflamación de cualquier origen, cáncer, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica) o asociarse con circunstancias sociales adversas, como ocurre en nuestro medio en el anciano discapacitado. En determinadas situaciones, como el cáncer o la inflamación, la anorexia se ha atribuido a una activación del núcleo ventromedial del hipotálamo (centro de la saciedad) por un efecto directo de citocinas proinflamatorias o, indirectamente, a través de la leptina que secreta el tejido adiposo bajo la influencia de dichas citocinas. Finalmente, el ingreso proteicoenergético insuficiente puede tener como origen un trastorno del tránsito digestivo o un síndrome de maldigestión-malabsorción.
- **Aumento del gasto energético:** lo produce la fiebre, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, los tumores y, en general, cualquier enfermedad grave; en todos estos casos el aumento del gasto energético

es debido a la acción de mediadores químicos de la inflamación.

CONSECUENCIAS METABÓLICAS

Son distintas, dependiendo de que la malnutrición se desarrolle de forma lenta, por ejemplo, en un enfermedad crónica o un ayuno prolongado, o rápida, durante un estrés agudo.

Los trastornos metabólicos de la **malnutrición proteicoenergética por ayuno prolongado** (fig. 54-5) obedecen a un descenso de los niveles de insulina y un aumento de las hormonas contrainsulares (glucagón, catecolaminas y glucocorticoides; v. fig. 47-1). Se desarrollan temporalmente así:

- Al iniciarse el ayuno *se activa la glucogenólisis*, lo que supone la utilización de las reservas hepáticas de glucógeno como fuente de glucosa, asegurando el aporte de energía sobre todo al encéfalo, que es el mayor consumidor de glucosa. Por otro lado, se activa la lipasa hormonosensible presente en el tejido adiposo, con lo que *se estimula la lipólisis*, perdiéndose los depósitos y las reservas de grasa y utilizando la oxidación de los ácidos grasos como fuente energética.

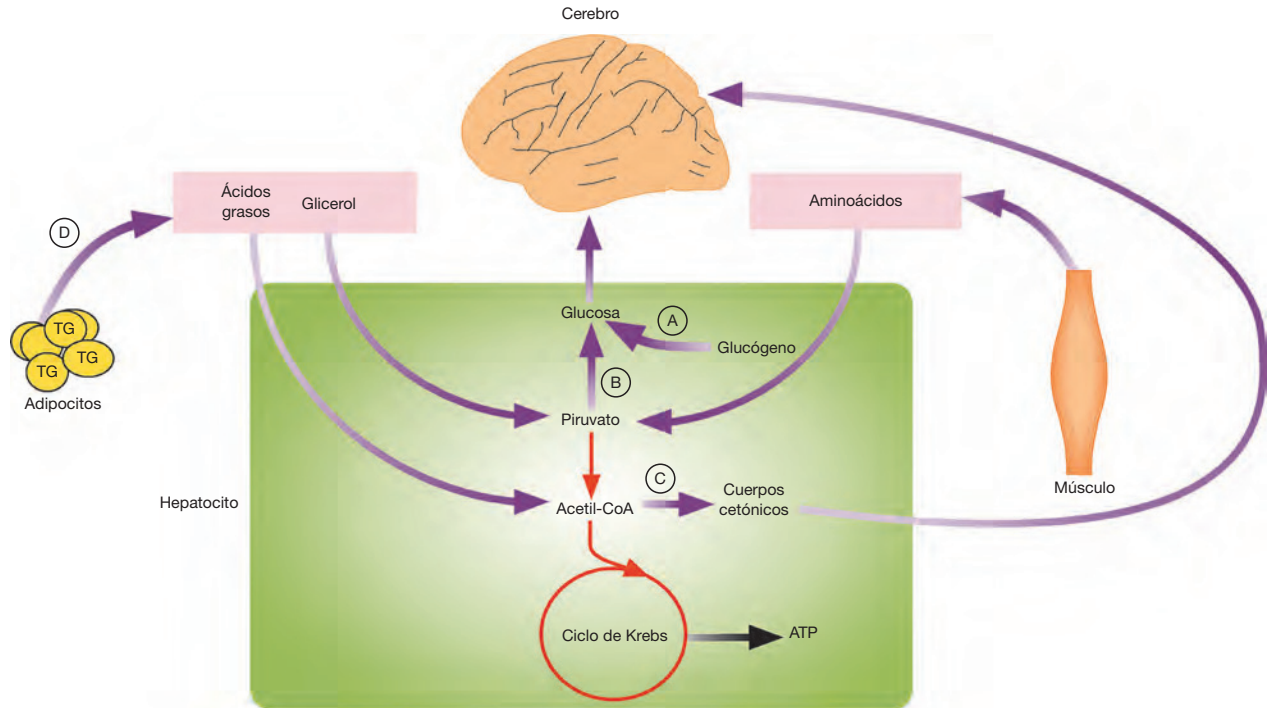


Figura 54-4 Cambios metabólicos en la malnutrición proteicoenergética del ayuno prolongado. Las flechas lilas indican las vías metabólicas activadas. A, glucogenólisis; B, gluconeogénesis; C, cetogénesis; D, lipólisis.

www.siempre-medicina.com

Dado que las reservas de glucógeno son escasas, la capacidad compensadora de la glucogenólisis se agota enseguida, y es entonces cuando adquiere relevancia la *activación de la gluconeogénesis*. Ingresan en esta vía metabólica tanto el glicerol liberado en la lipólisis como los aminoácidos (fundamentalmente alanina) procedentes del músculo, donde el catabolismo de las proteínas está incrementado. Conviene recordar que la activación de la gluconeogénesis supone un consumo de oxalacetato, integrante del ciclo de Krebs (v. fig. 47-2). En el ayuno también es relevante la gluconeogénesis renal.

- A partir de la segunda semana de ayuno, el organismo tiende a adaptarse a la reducción del ingreso de energía *con una reducción del gasto energético*. En esas condiciones la principal fuente de energía, que suple a la aportada por la glucosa, son los cuerpos cetónicos. La *cetogénesis* tiene lugar porque el acetil coenzima A producido durante la oxidación de los ácidos grasos no puede entrar en el ciclo de Krebs debido a la falta de oxalacetato (v. fig. 47-4). A su vez, los cuerpos cetónicos inhiben tanto la gluconeogénesis como la lisis de las proteínas musculares.
- Sólo cuando se agotan los depósitos de grasa, el organismo recurre a la única fuente de energía posible: el consumo de las proteínas que forman parte de las propias estructuras corporales.

La **malnutrición proteicoenergética por estrés agudo** (p. ej., síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) presenta ciertas diferencias con respecto a la malnutrición derivada del ayuno prolongado: *a)* no existe una adaptación metabólica, sino un *aumento persistente del gasto energético*; *b)* el TNF α suprime la síntesis de lipoproteín lipasa, enzima necesaria para liberar los ácidos grasos de las lipoproteínas circulantes y, por ello, no pueden ser utilizados como fuente energética, y *c)* como consecuencia de lo anterior, se produce una *activación continua de la gluconeogénesis* a costa de *aumentar la lisis proteica* y de producir una pérdida masiva de masa muscular y otras estructuras orgánicas.

MANIFESTACIONES

Son muy variadas, dependiendo de la edad del paciente, rapidez de instauración y déficit nutricional predominante (energético o proteico). Lo más habitual en nuestro medio es la **malnutrición mixta (proteica y energética)**, por lo que es el modelo de referencia; sus manifestaciones más relevantes son:

- **Pérdida de peso:** el adelgazamiento puede llegar a ser extremo, en cuyo caso se habla de caquexia; en los niños la pérdida ponderal se acompaña de un *retraso del crecimiento*.

- **Manifestaciones cutáneas:** se produce una *pérdida de grasa subcutánea*, atrofia de la piel, caída del cabello y edema por hipoalbuminemia. Todo ello favorece el desarrollo de ulceraciones en zonas de la superficie corporal expuestas a una presión elevada y prolongada (*úlceras «por presión» o por decúbito*) como, por ejemplo, la región glútea.
- **Infecciones:** la malnutrición proteicoenergética es una de las causas más frecuentes de inmunodepresión (alteración de las barreras defensivas naturales, trastornos funcionales de los macrófagos, descenso del número total de linfocitos, defectos de la función de linfocitos T y reducción de los niveles de proteínas pertenecientes al sistema del complemento).
- **Manifestaciones musculoesqueléticas:** se constata una *consunción muscular*, más evidente en las regiones temporales y escapulares y en los glúteos.
- **Manifestaciones digestivas:** se atrofian las vellosidades intestinales, disminuyendo así la capacidad absorbente del intestino, lo cual agrava la malnutrición al desarrollarse un *círculo vicioso malnutrición-malabsorción*.
- **Manifestaciones respiratorias:** se altera la función respiratoria como consecuencia no sólo de la disminución de la masa de los músculos ventilatorios, sino también de su capacidad de contraerse, al carecer de suficiente aporte de energía.
- **Manifestaciones cardiovasculares:** hay bradicardia e hipotensión arterial debidas a una pérdida de masa muscular cardíaca.

A las manifestaciones propias de la malnutrición suelen asociarse otras debidas a una *carencia de vitaminas y oligoelementos*, generalmente en forma de lesiones cutaneomucosas, oculares y neurológicas (v. más adelante).

Los siguientes **indicadores antropométricos y pruebas de laboratorio** reflejan la existencia de malnutrición proteicoenergética:

- Peso corporal inferior al 85% del peso ideal; el resultado puede estar enmascarado por la presencia de edema o de ascitis.
- IMC menor de 18,5 kg/m².
- Descenso de los valores normales del pliegue de grasa subcutánea, medido en el tríceps, del perímetro braquial y del área muscular del brazo.
- Hipoalbuminemia: es el dato analítico más sensible, aunque inespecífico de malnutrición proteicoenergética.

Formas puras de malnutrición proteicoenergética

Además de la malnutrición mixta, hay que considerar los dos extremos del amplio abanico clínico de la malnutrición proteicoenergética, más habituales en países

subdesarrollados y de especial trascendencia en la infancia; son las formas puras de malnutrición calórica, que se conoce como *marasmo*, y de malnutrición proteica, que recibe la denominación de *kwashiorkor* (*kwashiorkor* es un vocablo propio de ciertas regiones de África, cuyo significado «primero-segundo» alude al hecho de que este tipo de malnutrición se presenta típicamente en el niño que, al dejar de ser amamantado porque su madre tiene un nuevo hijo, se alimenta con una dieta que, aunque le aporta suficiente energía, es pobre en proteínas).

En el **marasmo** el escaso aporte energético se suple utilizando la reserva energética contenida en los triglicéridos endógenos, por lo que se pierde gran cantidad de panículo adiposo. Esto produce una importante disminución del peso corporal (*caquexia*) y, asimismo, el déficit energético determina un retraso del crecimiento. En principio, se conserva la síntesis de proteínas a partir de los aminoácidos de la dieta, y los valores séricos de albúmina y otras proteínas de origen visceral son normales.

Las manifestaciones características del **kwashiorkor** derivan del déficit proteico, que determina una hipoalbuminemia intensa y el consiguiente edema generalizado y ascitis.

ALTERACIONES NUTRICIONALES ESPECÍFICAS

DEFICIENCIA Y EXCESO DE VITAMINAS

Actualmente las carencias importantes de vitaminas son poco frecuentes en nuestro medio, pero sí es habitual encontrar déficit vitamínicos subclínicos en alguna de las siguientes circunstancias:

- **Disminución del aporte:** es un factor importante, por ejemplo, en el alcoholismo crónico (vitamina B₁, ácido fólico), en el anciano (ácido fólico y cobalamina) o cuando existe una insuficiente exposición a la luz solar (vitamina D).
- **Disminución de la absorción intestinal:** puede tratarse de una enfermedad del intestino delgado (defecto absorbente de ácido fólico y vitaminas liposolubles), enfermedad hepática o biliar (menor absorción de vitaminas liposolubles) o por resección o enfermedad del íleon terminal (defecto de absorción de cobalamina).
- **Interacción de las vitaminas con otras sustancias:** por ejemplo, el metotrexato es un antagonista del ácido fólico y la isoniácida es antagonista de la vitamina B₆.

Tiene interés recordar que, en condiciones fisiológicas, los depósitos de vitaminas liposolubles son impor-

tantes pero las reservas de vitaminas hidrosolubles son escasas, si exceptuamos la de cobalamina, por lo que se agotan rápidamente cuando su aporte es insuficiente. En la tabla 54-1 se expresan, junto con las funciones fisiológicas de las vitaminas, las consecuencias más importantes de su déficit.

En cuanto al **exceso de vitaminas**, la ingesta de cantidades elevadas de vitaminas hidrosolubles se acompaña de un aumento rápido de su excreción y, por tanto, lo normal es que no varíen significativamente sus concentraciones en los tejidos; una excepción a esta regla es la ingesta durante mucho tiempo y a altas dosis de vitamina B₆, que puede causar polineuropatía. Por el contrario, el consumo excesivo de vitaminas liposolubles sí supone un mayor almacenamiento y la posibilidad de que se presenten manifestaciones tóxicas; por ejemplo, el exceso de vitamina D produce hi-

percalcemia, y el de vitamina A propicia alteraciones cutaneomucosas, hipertensión intracraneal y malformaciones fetales cuando se administra a altas dosis durante el embarazo.

DEFICIENCIA Y EXCESO DE OLIGOELEMENTOS

Se entiende por oligoelementos los elementos químicos presentes en el organismo en una proporción inferior a 0,01% de la masa corporal. Los más importantes para el hombre son el hierro, cobre, yodo, cinc, flúor, selenio, cromo, manganeso, flúor y molibdeno. En la tabla 54-2 se resumen sus principales acciones fisiológicas, las manifestaciones de su deficiencia y su toxicidad; por haber sido considerados con anterioridad, no se incluyen los trastornos metabólicos del hierro (v. cap. 51), el yodo (v. cap. 42) y el cobre (v. cap. 51).

Tabla 54-1. Función fisiológica y deficiencia de las vitaminas

Vitamina	Función fisiológica	Deficiencia
Liposoluble A (retinol)	Diferenciación celular Antioxidante Visión	Xeroftalmia (sequedad conjuntival) Hemeralopía (ceguera nocturna) Queratomalacia (sequedad de la conjuntiva) y manchas anacaras en la conjuntiva (manchas de Bitot) Hiperqueratosis folicular
D (calcitriol) (v. caps. 39, 46)	Metabolismo del calcio y del fósforo	Osteomalacia y raquitismo
K (menaquinona y filoquinona) (v. cap. 38)	Síntesis de factores II, VII, IX y X de la coagulación, proteína C, proteína S	Diátesis hemorrágica
E (α-tocoferol)	Antioxidante	Ataxia
Hidrosoluble B ₁ o tiamina (pirofosfato de tiamina)	Metabolismo de hidratos de carbono y aminoácidos Ciclo de Krebs	Polineuropatía e insuficiencia cardíaca de gasto alto (beri-beri) Encefalopatía (síndrome de Wernicke-Korsakoff): alteración de la conciencia, parálisis oculomotora, nistagmo, pérdida de memoria
B ₂ o riboflavina (mononucleótido de flavina [FMN], dinucleótido de flavina y adenina [FAD])	Reacciones de oxidorreducción	Estomatitis angular, glositis, dermatitis seborreica
Niacina (dinucleótido de nicotinamida y adenina [NAD], NAD fosfato [NADP])*	Reacciones de oxidorreducción	Pelagra: dermatitis, diarrea y alteraciones neurológicas, demencia
B ₆ o piridoxina (fosfato de piridoxal)	Metabolismo de aminoácidos Síntesis de protoporfirina	Polineuropatía Anemia sideroblástica Hiperhomocisteinemia
B ₁₂ o cobalamina (v. caps. 36, 49)	Ciclo de la metionina Ciclo del folato Mielinización de los cordones posteriores	Anemia megaloblástica Hiperhomocisteinemia Síndrome cordonal posterior
Ácido fólico (v. caps. 36, 49)	Síntesis de ADN Ciclo del folato	Anemia megaloblástica Hiperhomocisteinemia Defectos congénitos del tubo neural
C o ácido ascórbico	Reacciones de oxidorreducción Síntesis de colágeno	Escorbuto: diátesis hemorrágica por angiopatía

Entre paréntesis se indica la principal forma biológicamente activa de la vitamina.

*La niacina puede sintetizarse a partir del triptófano (60 mg de triptófano se convierten en 1 mg de niacina); en esta biosíntesis intervienen la riboflavina y la vitamina B₆, por lo que la carencia de estas vitaminas también induce una deficiencia de niacina.

Tabla 54-2. Función fisiológica, deficiencia y toxicidad de los oligoelementos (con excepción del hierro, cobre y yodo)

Oligoelemento	Función fisiológica	Deficiencia	Toxicidad
Cinc	Integrante de sistemas enzimáticos Síntesis de proteínas Síntesis de ácidos nucleicos	Causa: malabsorción, sida Dermatitis en zonas oral, genital y acras Alteración del sentido del gusto Retraso de cicatrización de las heridas Retraso del crecimiento Disfunción del sistema inmune	Interferencia con el metabolismo del hierro y del cobre
Flúor	Mantenimiento de la estructura ósea y dental	Causa: fluoración insuficiente del agua de bebida Caries dental	Fluorosis: aumento de densidad de los huesos, coloración y punteado del esmalte dental
Selenio	Componente de la glutatión-peroxidasa Protección de efectos oxidantes celulares	Causa: baja concentración de selenio en el suelo Cardiomiopatía (enfermedad de Keshan)	Selenosis: náuseas, vómitos, caída del pelo, alteraciones ungueales, etc
Cromo	Cofactor de la insulina	Causa: alimentación parenteral Resistencia a la acción de la insulina	La exposición laboral a polvos que contienen cromo hexavalente, derivado de la fusión del acero inoxidable, se asocia con cáncer de pulmón
Manganeso	Componente de la superóxido dismutasa	Causa: alimentación parenteral Trastornos óseos, retraso del crecimiento, ataxia	La exposición laboral a vapores o polvo de manganeso produce alteraciones neurológicas
Molibdeno	Constituyente de la xantinoxidasa	¿Sólo en animales?	Síndrome similar a la gota

TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO ALIMENTARIO

Los principales son la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa, la pica y la rumiación. Los dos primeros pertenecen más al ámbito de la Psiquiatría.

La **anorexia nerviosa** afecta mayoritariamente a la mujer, sobre todo adolescente. En su génesis intervienen factores psicológicos (p. ej., depresión, perfeccionismo, conducta rígida, escasa capacidad para la relación social, baja autoestima), familiares (p. ej., conflictividad familiar, excesiva dependencia materno-filial), socioculturales («anhelo de delgadez») y biológicos (p. ej., ocasionalmente se ha detectado un descenso de los niveles circulantes de leptina). La anorexia nerviosa se caracteriza por:

- Rechazo voluntario a mantener un peso normal o por encima del valor mínimo normal, de acuerdo con la edad y la talla del paciente.
- Distorsión en la percepción del peso y la imagen corporal, lo que lleva al paciente a considerar que su peso es excesivo, incluso estando éste por debajo del valor ideal.
- Gran temor a engordar o convertirse en obeso.
- Amenorrea por disfunción del eje hipotálamo-hipofisis-gónada; suele ser una de las primeras manifestaciones de la anorexia nerviosa.
- Malnutrición proteicoenergética, a la que se asocia un déficit vitamínico y de oligoelementos, ade-

más de trastornos hidroelectrolíticos (p. ej., hipocaliemia).

Al igual que la anorexia nerviosa, con la que comparte bastantes factores causales, la **bulimia nerviosa** es mucho más común en mujeres jóvenes. El hecho central es la presencia de ingestiones alimenticias excesivas y voraces (atracones) alternando con conductas compensatorias de tales excesos (p. ej., provocación del vómito, uso de laxantes, ejercicio excesivo, ayuno). El peso suele ser normal o ligeramente aumentado, dependiendo del grado de actividad compensatoria que realice la paciente; esto último también propicia la existencia de trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio acidobásico.

La **pica** es una tendencia compulsiva a ingerir productos inadecuados, tales como tierra (geofagia) o yeso, o habituales, pero en grandes cantidades, como el hielo (pagofagia). Uno de los trastornos en los que se presenta la pica es la ferropenia, aunque se desconoce el motivo de dicha asociación.

La **rumiación** consiste en la regurgitación de contenido alimenticio procedente del tracto digestivo superior, ya sea de forma provocada o por una particular facilidad para retornar el alimento a la boca; una vez en ésta, el alimento regurgitado se mastica y luego puede volverse a ingerir de nuevo completamente o expulsarse en parte, lo que puede propiciar malnutrición y trastornos hidroelectrolíticos. La rumiación es más frecuente en el primer año de vida y, a veces, aparece en adultos con trastornos psíquicos.

PUNTOS CLAVE

- La energía aportada por los principios inmediatos ingeridos (ingreso energético) debe ser suficiente para satisfacer los requerimientos energéticos del organismo (gasto energético). Todo descenso del ingreso o aumento del gasto condiciona un balance energético negativo, que deberá reequilibrarse utilizando la reserva energética de los depósitos de grasa, con la consiguiente pérdida de peso; y viceversa, el aumento del ingreso o el descenso del gasto (balance energético positivo) propician la acumulación de triglicéridos en los depósitos adipocitarios, aumentando el peso corporal.
- Se distinguen el gasto energético basal, posprandial y el vinculado a la actividad física.
- Sistema de retroalimentación entre el tejido adiposo y el cerebro: al aumentar el depósito adiposo de triglicéridos, el adipocito secreta leptina, que actúa sobre el hipotálamo; sus efectos finales son la activación de una vía metabólica anorexígena, la inhibición de la secreción de neuropéptido Y (activador del apetito) y la promoción de lipólisis.
- Obesidad: acumulación excesiva de grasa como consecuencia de un balance energético positivo, ya sea debido a un ingreso energético excesivo y mantenido a lo largo de años, a una reducción del gasto energético (sobre todo el vinculado al ejercicio) o a un defecto de oxidación de los depósitos de grasa.
- La obesidad superior (obesidad androide, más frecuente en el hombre) se caracteriza por la acumulación de grasa por encima de la cintura, sobre todo en el tejido graso subcutáneo abdominal, y por un aumento de la grasa visceral. La obesidad inferior (obesidad ginecoide, más habitual en la mujer) consiste en la acumulación de grasa preferentemente en el bajo vientre, caderas y muslos.
- Síndrome metabólico: asociación de obesidad superior con resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia, descenso del colesterol contenido en lipoproteínas de alta densidad, hipertensión arterial y diátesis trombótica. Intervienen en su desarrollo un exceso de ácidos grasos libres y las adipocitocinas, sustancias secretadas por los adipocitos.
- Malnutrición proteicoenergética: estado derivado de un ingreso insuficiente de proteínas, energía o de ambos. Sus mecanismos son el aporte proteicoenergético insuficiente (ayuno, síndrome de maldigestión-malabsorción) o el aumento de gasto energético (cualquier enfermedad grave). Sus consecuencias metabólicas son, consecutivamente: activación de la glucogenólisis y estimulación de la lipólisis, activación de la gluconeogénesis, cetogénesis y proteólisis.
- En países subdesarrollados la malnutrición puede ser energética pura (marasmo), que cursa con pérdida de peso extrema por utilización de las reservas energéticas grasas; o proteica pura (kwashiorkor), que se manifiesta por edema generalizado y ascitis debidos a hipoalbuminemia.
- Los trastornos del comportamiento alimentario comprenden la anorexia y la bulimia nerviosas, la pica y la rumiación.

PATOLOGÍA DE LA PRIMERA Y SEGUNDA NEURONAS MOTORAS

CAPÍTULO

55

INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO DE LA PATOLOGÍA DE LA FUNCIÓN MOTORA

EXPLORACIÓN FÍSICA

SÍNDROME DE LA PRIMERA NEURONA MOTORA

Déficit de motricidad voluntaria
Trastorno del tono muscular
Trastorno de los reflejos

SÍNDROME DE LA SEGUNDA NEURONA MOTORA

INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO DE LA PATOLOGÍA DE LA FUNCIÓN MOTORA

El sustrato anatómico de la función motora o motricidad lo constituyen una serie de estructuras, unas imprescindibles y otras accesorias, que en su conjunto configuran el sistema motor. Las estructuras imprescindibles son la **primera y segunda neuronas motoras** (fig. 55-1), la **unión neuromuscular** y el **músculo estriado**. Su integridad es condición *sine qua non* para desarrollar la fuerza muscular que precisa la ejecución de cualquier acto motor voluntario, y por ello sus trastornos comportarán obligatoriamente una pérdida (parálisis o plegía) o disminución (paresia) de la fuerza muscular o, lo que es sinónimo, una *debilidad muscular*.

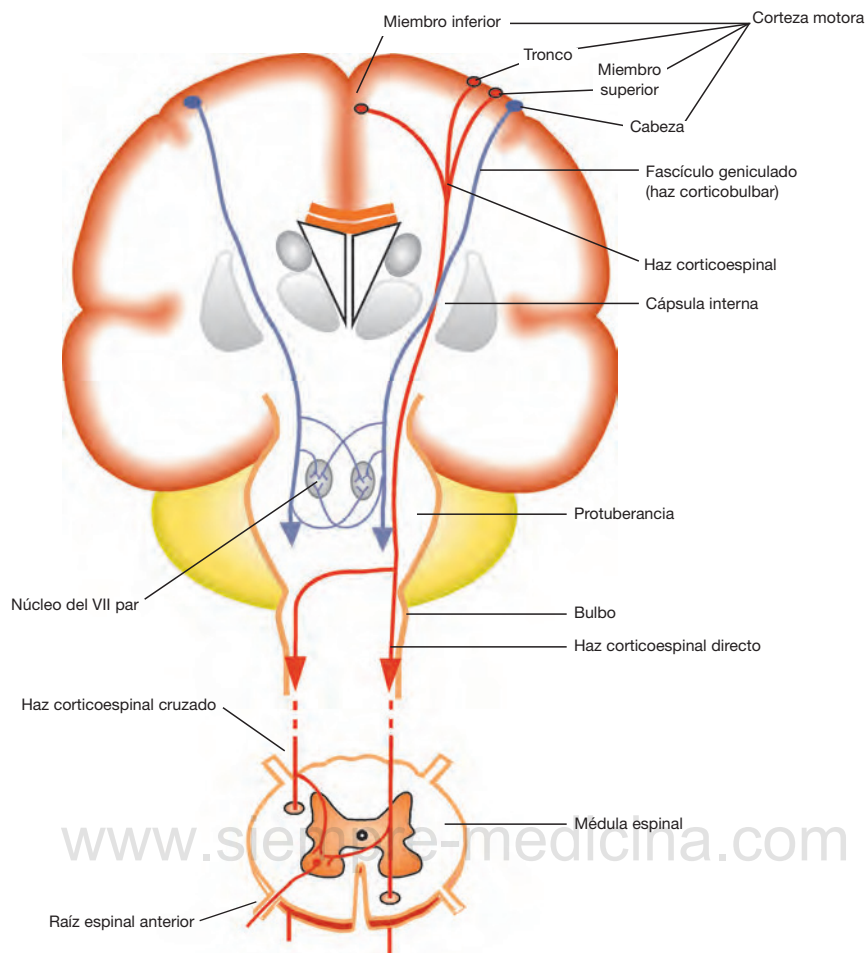
Una vez conservada la capacidad motora, para conseguir el objetivo del acto motor concreto deben intervenir estructuras accesorias:

- **Cerebelo, sensibilidad profunda y sistema vestibular:** son esenciales para la *coordinación motora*, que,

en síntesis, consiste en integrar adecuadamente los diferentes componentes que configuran cualquier acto motor; por ejemplo, relajación de los músculos antagonistas al tiempo que se contraen los agonistas del movimiento deseado, o desarrollo secuencial y ordenado de los actos motores sencillos que configuran otro más complejo. En suma, el objetivo será conseguir que el acto tenga la *calidad* deseada. La alteración de la coordinación motora se denomina *ataxia*, que se manifiesta por torpeza para realizar movimientos y dificultad para el mantenimiento de la posición erecta.

- **Sistema extrapiramidal:** controla preferentemente *aspectos cuantitativos del acto motor* tales como la velocidad con la cual se desarrolla el movimiento, el grado de expresión de la motricidad involuntaria espontánea, etc. Por eso la patología del sistema extrapiramidal se traduce por *hipocinesia* y *bradicinesia*, que son una reducción y enlentecimiento de movimientos, respectivamente, o por *hipercinesia*, consistente en un exceso de actividad motora.
- **Corteza cerebral:** determinadas regiones de la corteza cerebral relacionadas con el área motora son necesarias para realizar actos motores complejos que requieren un aprendizaje específico (función práxica); el trastorno de la función práxica se denomina *apraxia*.

Los conceptos referidos hasta aquí pueden representarse de forma gráfica por lo que cabría denominar **pirámide del sistema motor** (fig. 55-2), diseñada siguiendo dos principios: *a)* el movimiento se va perfeccionando a medida que se progresa hacia el vértice de la pirámide, y *b)* la ejecución de las funciones específicas de cada uno de los niveles de la pirámide requiere la conservación de las funciones incluidas en los niveles situados por debajo, y por ello las alteraciones de cada nivel sólo pueden identificarse si la función de los niveles inferiores está preservada (p. ej., no puede hablarse de ataxia si el paciente presenta una parálisis).

**Figura 55-1**

Primera y segunda neuronas motoras. La primera neurona motora se localiza en la corteza cerebral y sus axones forman el haz corticoespinal, o vía piramidal clásica, y el fascículo geniculado. Las neuronas que dan origen al haz corticoespinal configuran la corteza motora precentral (área 4 de Brodmann), cuya organización somatotópica se indica en la figura; la motricidad voluntaria de las extremidades depende de la corteza motora del hemisferio del lado contrario, la del tronco está representada en ambos hemisferios. Los axones pasan sucesivamente por el centro oval, la cápsula interna (forman un haz compacto en el brazo posterior de la misma), el pie de los pedúnculos cerebrales del mesencéfalo, la protuberancia (pasando entre los núcleos del puente) y el bulbo. En la región inferior del bulbo la mayoría de las fibras cruzan al lado opuesto (haz corticoespinal cruzado) y siguen por el cordón lateral de la médula espinal, mientras que el resto de los axones (haz corticoespinal directo) ocupa el cordón medular anterior y se decusa en los segmentos medulares. Ambos haces establecen sinapsis en las astas anteriores de la médula espinal con la segunda neurona motora medular (neurona motora α) del lado contrario al del hemisferio cerebral de origen. En íntima relación con el haz corticoespinal descienden fibras parapiramidales, y entre ellas el haz corticorreticuloespinal, que interviene en el control del tono muscular y de los reflejos profundos. Reflejos cutáneos flexores de las extremidades inferiores como el signo de Babinski o el fenómeno de la triple respuesta, fisiológicos durante los primeros meses de vida, son inhibidos posteriormente por las fibras de la porción dorsal del haz corticorreticuloespinal.

El fascículo geniculado consta de dos haces: el corticonuclear (no representado en la figura) y el corticobulbar, que tiene su origen en las neuronas de la porción más inferior del área precentral. Ambos siguen el mismo trayecto del haz corticoespinal, hasta llegar al tronco, donde establecen sinapsis con los núcleos de origen de los pares craneales motores (segunda neurona motora troncoencefálica); los núcleos de los pares III, IV y VI y una parte del XI están inervados por el haz corticonuclear, y los de los pares V, VII, IX, X, XI (en parte) y XII por el haz corticobulbar; todos los núcleos reciben inervación cortical bilateral, salvo la porción inferior del núcleo del facial, al que sólo le llegan impulsos nerviosos por el haz corticobulbar contralateral (en la figura sólo se representa la inervación del núcleo del VII par).

En el presente capítulo se aborda la patología de la primera y segunda neuronas motoras, y en los siguientes las alteraciones de la unión neuromuscular y del músculo, así como los trastornos de la coordinación y del sistema extrapiramidal. La apraxia se estudia al tratar la

patología de la corteza cerebral (v. cap. 63). Por otra parte, como en condiciones normales existe una estrecha relación entre la función motora, el tono muscular y los reflejos, se comprende que sus trastornos también se contemplen conjuntamente.

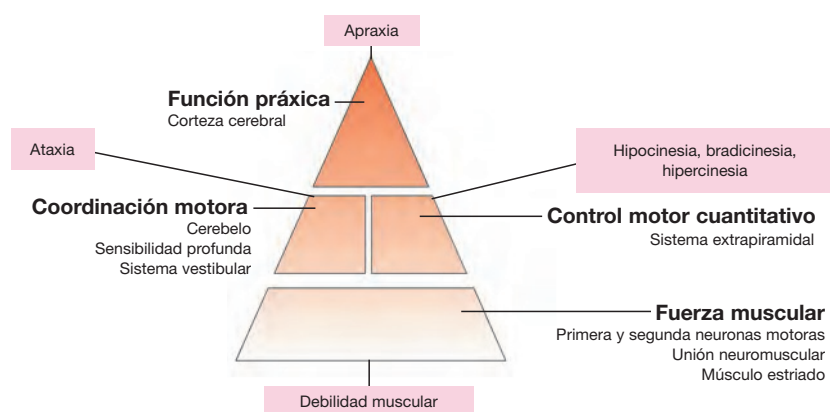


Figura 55-2

Pirámide del sistema motor. La intensidad del color guarda relación con el grado de perfección del acto motor. La ejecución de las funciones específicas incluidas en cada uno de los niveles de la pirámide requiere la conservación de las que se indican en los niveles situados por debajo. Por el mismo motivo, sus respectivas alteraciones sólo pueden identificarse en ausencia de las que corresponden a los niveles inferiores.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física de la motricidad se concreta aquí en la evaluación de la **fuerza muscular** (la exploración de la coordinación motora se trata en el cap. 57); para este fin pueden utilizarse varios métodos:

- Observar si el enfermo puede mantener los miembros en una posición contra la gravedad o si, por el contrario, cae el miembro paralizado. En la maniobra de Barré se extienden los brazos y ambos se elevan a una misma altura; en la de Mingazzini se solicita al paciente, que se halla en decúbito supino, que mantenga las piernas elevadas, con las caderas flexionadas y las rodillas en ángulo recto.
- Invitar al paciente a que contraiga un determinado grupo muscular y apreciar directamente la fuerza desarrollada (p. ej., apretar la mano de la persona que lleva a cabo la exploración); o bien oponer una resistencia a dicho acto motor (p. ej., doblar el codo al tiempo que el explorador trata de extender la extremidad).

El **tono muscular**, cuyo sustrato anatómico (arco miotático) está representado en la figura 55-3, se explora valorando la contracción que presenta un grupo muscular flexor o extensor tras ser distendido. Así, por ejemplo, si se desea conocer el tono de los músculos extensores de una extremidad, hay que estimar el grado de resistencia percibida al flexionar dicho miembro; y para conocer el tono de los flexores, se procederá de la misma manera, extendiendo la extremidad.

Los **reflejos musculares**, asimismo denominados osteotendinosos o profundos, se obtienen induciendo el estiramiento de un determinado músculo mediante la percusión de su extremo tendinoso con un martillo de reflejos; el resultado es una descarga nerviosa que, partiendo del huso muscular y siguiendo la vía del arco

miotático (fig. 55-3), determina la contracción del músculo previamente distendido. Los reflejos musculares que tienen mayor interés en la práctica clínica son los siguientes:

- **Reflejo bicipital:** se obtiene percutiendo con el martillo de reflejos sobre el tendón del bíceps, lo que provoca la contracción muscular y la consiguiente flexión del codo. Las regiones de la médula espinal incluidas en el arco miotático de este reflejo son los segmentos medulares cervicales quinto y sexto (C5 y C6).
- **Reflejo tricipital:** consiste en la extensión del codo al percutir sobre el tendón del tríceps. El segmento medular que interviene en el reflejo es C7.
- **Reflejo estilorrádial**, o supinador: es la flexión del codo y la supinación del antebrazo presentes en respuesta a la percusión de la apófisis estiloides del radio. El segmento medular involucrado en el reflejo es C6.
- **Reflejo patelar** o rotuliano: consiste en la extensión de la rodilla por la contracción del cuádriceps provocada por la percusión de su tendón rotuliano. Intervienen los segmentos medulares L3 y L4.
- **Reflejo aquileo:** se explora percutiendo sobre el tendón de Aquiles y la respuesta motora es una contracción de los músculos gemelos, con la consiguiente flexión plantar del pie. Participa el segmento medular S1.

Los **reflejos cutáneos o superficiales** son los que se citan a continuación:

- **Reflejos cutaneoabdominales** superior, medio e inferior: se obtienen estimulando la piel del abdomen (por encima del ombligo, a su altura y por debajo de él), lo que desencadena una contracción de los músculos abdominales del mismo lado y la desviación del ombligo hacia la zona estimulada. Intervienen los segmentos medulares D6 a D12.

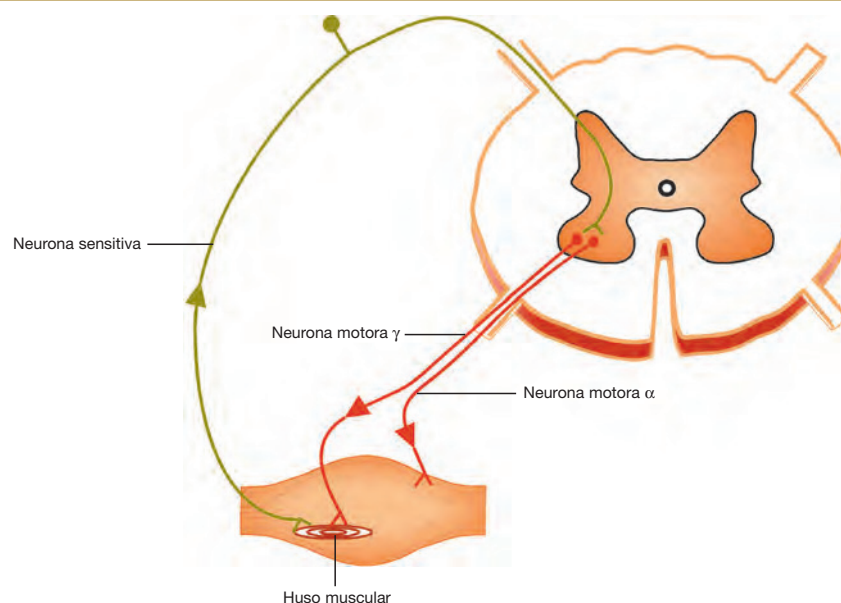


Figura 55-3 Arco miotático. Es el sustrato anatómico del tono muscular y de los reflejos profundos. Al distender un determinado músculo se estimulan receptores específicos de los husos musculares, generándose impulsos que, tras ser conducidos por fibras sensitivas cuyo cuerpo neuronal se halla en el ganglio raquídeo, descargan de forma monosináptica sobre las neuronas motoras α de las astas anteriores de la médula, desde donde surgen impulsos nerviosos motores que determinan la contracción del músculo inicialmente distendido. Las neuronas motoras γ inervan los husos musculares y los contraen; de esta forma se «sensibilizan» los receptores intrafusales, lo que significa que, al estimularlos, es mayor la contracción muscular que se obtiene. El tono muscular normal está controlado por influencias de signo contrario. Las facilitadoras provienen del cerebelo, vestibulo (haz vestibuloespinal), sistema extrapiramidal (una parte del núcleo pálido) y formación reticular de la protuberancia; promueven la contracción de los músculos extensores de las extremidades inferiores, cuello y tronco, lo que contribuye a mantener el tono postural. Las inhibidoras proceden del sistema extrapiramidal (una porción de la sustancia negra), de centros que frenan las descargas vestibulares y del haz corticorreticuloespinal, que actúa inhibiendo el tono muscular de los músculos flexores de las extremidades superiores y el de los extensores de las inferiores. Entre las influencias que controlan los reflejos musculares, cabe destacar la inhibición ejercida por el haz corticorreticuloespinal.

- **Reflejo cremastérico:** consiste en el ascenso del testículo por contracción del cremáster al estimular la piel de la cara interna del muslo en su porción más alta. Están involucrados los segmentos medulares L1 y L2.
- **Reflejo plantar:** es la flexión plantar de los dedos del pie producida por el roce de un objeto romo en el borde lateral externo de la planta, hasta llegar a la base del dedo gordo.

SÍNDROME DE LA PRIMERA NEURONA MOTORA

Su causa más habitual es de naturaleza vascular (isquemia o hemorragia). Los constituyentes fundamentales del síndrome son:

- **Déficit de motricidad voluntaria:** el que posee mayor relevancia clínica es el derivado de la interrupción de los impulsos motores que conduce el haz corticoespinal; de ahí que se use habitualmente la denominación **síndrome piramidal** como sinónimo de la patología que nos ocupa. Las manifestaciones deficitarias son

una parálisis o paresia de las extremidades, cuya distribución depende del nivel en el que se interrumpe la transmisión nerviosa; y así, cabe distinguir los siguientes conceptos: *monoplejía* (parálisis de una extremidad), *hemiplejía* (parálisis de la extremidad superior e inferior del mismo lado), *paraplejía* (parálisis de ambas extremidades inferiores) y *tetraplejía* (parálisis de las cuatro extremidades). Además del haz corticoespinal, la lesión también puede afectar al fascículo geniculado o a otras estructuras nerviosas próximas a la vía piramidal.

- **Trastornos del tono muscular y de los reflejos:** son debidos a la lesión de las fibras parapiramidales, íntimamente relacionadas con el haz corticoespinal.
- **Otros datos:** a todo lo anterior se asocia una atrofia muscular moderada, por desuso.

DÉFICIT DE MOTRICIDAD VOLUNTARIA

Lesión de la corteza motora

- **Afectación del haz corticoespinal:** como las neuronas motoras corticales ocupan una amplia superficie, no

suelen lesionarse todas ellas. Por tanto, la parálisis o paresia resultantes tienden a restringirse a una extremidad (*monoplejía* braquial y crural) (fig. 55-4 A) o, incluso, sólo a una región concreta de la misma (p. ej., los dedos de la mano); en cualquiera de los casos, se afectan los miembros del lado opuesto al hemisferio lesionado (para designar de forma más simple esta relación se usa el término *contralateral*).

- **Afectación del fascículo geniculado** (fig. 55-4): como todos los pares craneales motores reciben innervación bilateral, salvo la porción inferior del núcleo facial, innervada por fibras del haz corticobulbar del lado contrario, la interrupción del fascículo geniculado provoca una *parálisis facial inferior contralateral*, con desviación de la boca hacia el lado sano; la parálisis facial inferior también recibe el calificativo de central.
- **Otros datos:** cuando se afecta en el hemisferio dominante (habitualmente el izquierdo) el área de Broca, situada en las proximidades del área motora, surge una *afasia motora* (v. fig. 63-2 A). La lesión de las neuronas del área motora puede desencadenar, además, *crisis epiléptica motora*.

Lesión de la cápsula interna

- **Afectación del haz corticoespinal:** a esta altura sus axones están agrupados, formando un haz compacto que discurre por el brazo posterior de la cápsula

interna; por ello lo habitual es que su lesión determine una pérdida de fuerza en las extremidades superior e inferior del lado contrario (*hemiplejía contralateral*) (fig. 55-4 B).

- **Afectación del fascículo geniculado** (fig. 55-4): se produce una *parálisis facial inferior contralateral*, por las razones anatómicas expuestas al considerar la lesión cortical.
- **Otros datos:** cabe la posibilidad de que la misma causa que lesiona la vía piramidal también afecte a las vías sensitivas, ya sea en su trayecto por el brazo posterior de la cápsula interna o en su estación sináptica del tálamo; la consecuencia será un déficit sensitivo que abarca las extremidades del hemicuerpo contrario (*hemianestesia contralateral*), es decir, el lado paralizado.

Lesión del tronco del encéfalo

En esta localización es característico que a la lesión de la vía piramidal se le suma la de los pares craneales motores próximos a ella, con la consiguiente parálisis de los músculos que innervan:

- **Mesencéfalo:** el ejemplo típico es el *síndrome de Weber* (fig. 55-5 A), cuya causa es una lesión peduncular que afecta al haz corticoespinal y a las fibras del III par craneal antes de abandonar el mesencéfalo. La

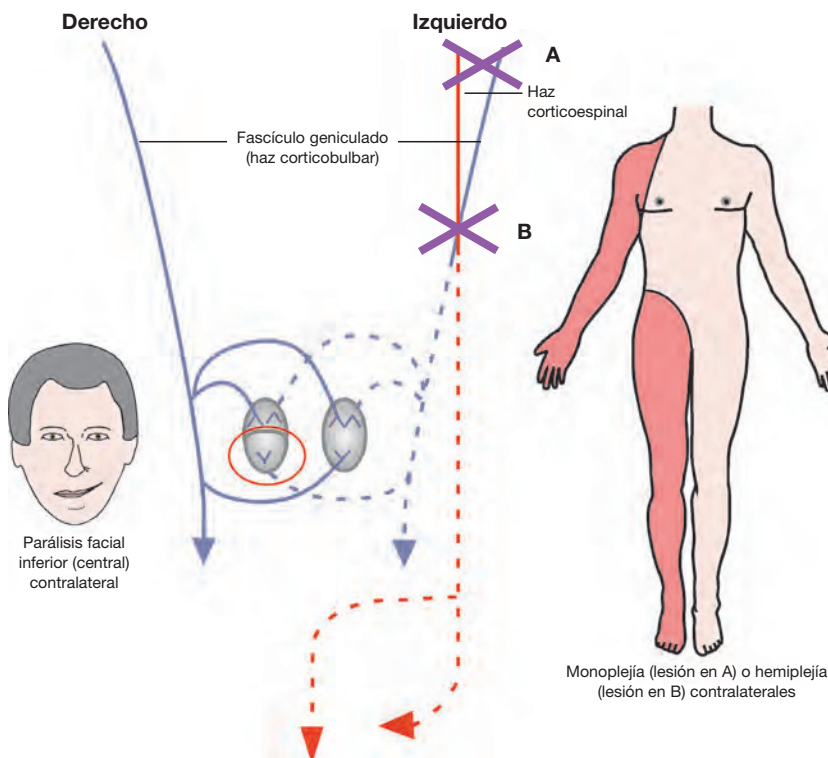


Figura 55-4 Lesión del haz corticoespinal y del fascículo geniculado en la corteza motora (A) y en la cápsula interna (B). Obsérvese que la única región del núcleo del nervio facial que deja de recibir innervación es la inferior contralateral (destacada con un círculo rojo).

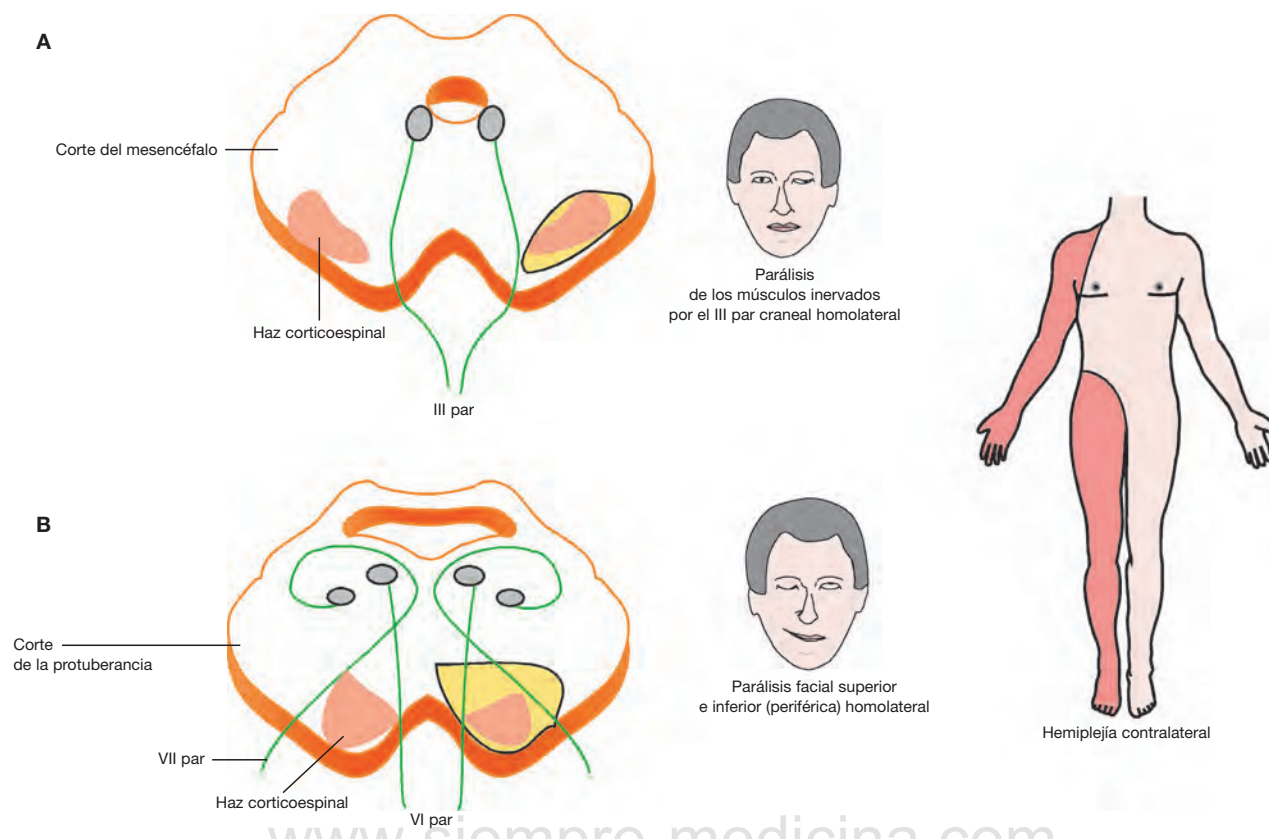


Figura 55-5 Síndromes de Weber (A) y de Millard-Gubler (B) por lesión mesencefálica y protuberancial izquierdas, respectivamente. Dentro de la superficie coloreada en amarillo se hallan las estructuras neurológicas afectadas.

consecuencia es una combinación de hemiplejía contralateral y parálisis de los músculos tributarios del III par craneal que discurre por el lado mesencefálico afectado (parálisis homolateral; v. también tabla 62-3).

- **Protuberancia:** el ejemplo clásico es el *síndrome de Millard-Gubler* (fig. 55-5 B), cuyo origen es una lesión del haz corticoespinal, de las fibras intraprotuberanciales del VII par craneal y, a veces, también de las del VI par. Se traduce por hemiplejía contralateral asociada con parálisis homolateral de los músculos inervados por dichos pares craneales (v. tabla 62-3). En este caso la parálisis facial recibe la denominación de periférica y, como se aprecia en la figura 55-5 B, afecta tanto a los músculos dependientes del facial superior como del inferior, lo que la diferencia de la parálisis facial central.

Es interesante destacar que las lesiones localizadas exclusivamente en el centro de la protuberancia ocasionan paraplejía, ya que dañan de forma selectiva las fibras piramidales correspondientes a los miembros inferiores.

- **Bulbo:** dependiendo de que la vía piramidal resulte lesionada antes o después de cruzarse al lado contrario, la *hemiplejía* será *contralateral* u *homolateral*,

respectivamente. También pueden afectarse los pares craneales IX, X, XI y XII, lo que se manifiesta, en su caso, por parálisis de los músculos del velo del paladar y la lengua, los de la fonación y los que intervienen en la articulación del lenguaje (v. tabla 62-3).

Lesión de la médula espinal

Si la lesión medular es poco extensa, sólo se afectará la vía piramidal de un lado, con la consiguiente *hemiplejía* o *monoplejía del miembro inferior homolateral*, según que aquélla esté ubicada, respectivamente, por encima del engrosamiento cervical (fig. 55-6 A) o entre éste y el engrosamiento lumbar (fig. 55-6 B). Cuando la lesión medular es mayor, se dañan las vías piramidales de ambos lados y el resultado será una *tetraplejía*, si se localiza por encima del engrosamiento cervical, o *paraplejía*, si se halla entre el engrosamiento cervical y el lumbar.

TRASTORNO DEL TONO MUSCULAR

La pérdida de las influencias inhibitorias de las fibras parapiramidales sobre los mecanismos medulares que intervienen en el tono muscular origina un aumento del

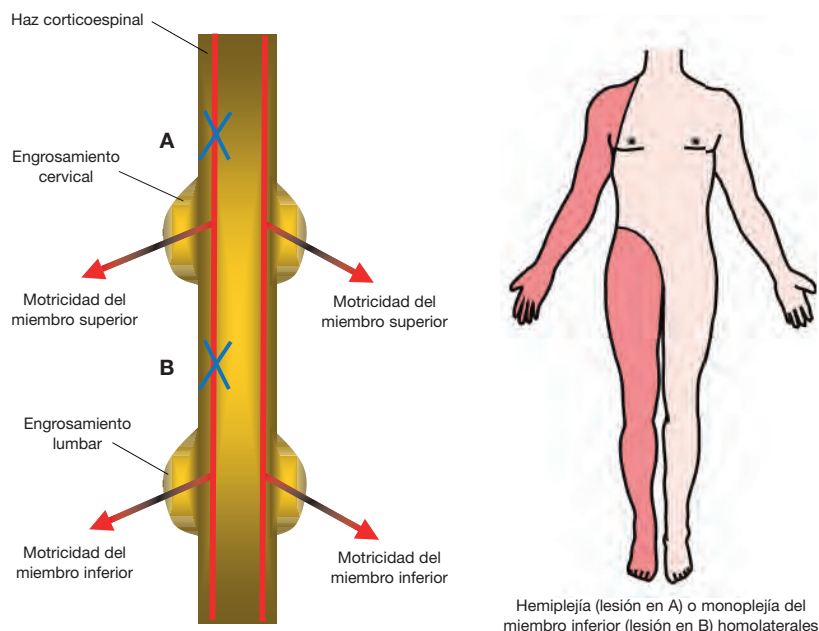


Figura 55-6 Lesión del haz corticoespinal en la médula espinal. Lesión por encima del engrosamiento cervical (A), y entre el engrosamiento cervical y el lumbar (B).

mismo en las extremidades paralizadas. Esta hipertonía recibe la denominación específica de **espasticidad** y se caracteriza por lo siguiente:

- La *hipertonía predomina en los músculos flexores del miembro superior y en los extensores del inferior*. Debido a ello, el paciente mantiene la extremidad superior flexionada y aproximada (casi pegada) al tronco, y la inferior en posición de extensión, y al andar lo hace con la llamada *marcha «de segador»*: se desplaza con la extremidad inferior extendida, dibujando a cada paso un arco lateral (de atrás hacia delante y de fuera adentro) que recuerda el movimiento de la guadaña.
- *Fenómeno de la «navaja de muelle»*: aunque la resistencia que se detecta al extender el codo o al flexionar la rodilla del lado paralizado suele ser similar durante todo el recorrido, a veces aumenta de forma súbita, para ceder también bruscamente al final de la exploración, recordando el comportamiento del muelle de algunas navajas. El cese de la resistencia a la movilización pasiva se atribuye a que el estiramiento muscular estimula receptores localizados en los tendones (órganos tendinosos de Golgi), desde los cuales parten impulsos inhibidores de la actividad de las neuronas motoras de las astas anteriores de la médula espinal.

Es importante advertir que puede producirse una supresión transitoria de la actividad del arco miotático inmediatamente después de establecerse la lesión cau-

sante del síndrome piramidal (*fase de shock espinal*), y en esas circunstancias el tono muscular se hallará disminuido.

TRASTORNO DE LOS REFLEJOS

Al perderse la inhibición que imponen las fibras piramidales sobre la actividad miotática refleja, ésta se exalta y, con ello, también lo hacen los reflejos musculares en la extremidad paralizada (*hiperreflexia muscular*); a menudo aumenta el área reflexógena, es decir, aquélla en la que al percutir con el martillo se provoca el reflejo. Asimismo, como expresión de la liberación medular, la respuesta refleja puede llegar a ser reiterativa (reflejos musculares policinéticos) y es posible observar también el denominado *clonus*, que consiste en una serie de contracciones y relajaciones repetidas de un músculo provocadas al estirarlo de forma brusca y sostenida. Así, al impulsar la rótula hacia abajo se distiende el tendón del cuádriceps, y su contracción intermitente origina un movimiento rítmico de ascenso y descenso de la rótula (*clonus patelar*); cuando el impulso se aplica sobre la planta del pie, se estira el tendón de Aquiles, y la contracción de los músculos gemelos da lugar a movimientos sucesivos de flexión y extensión del pie (*clonus de tobillo*). De nuevo, conviene señalar que, al igual que el tono muscular, los reflejos musculares pueden estar abolidos inmediatamente después de establecerse la lesión.

Junto con la hiperreflexia muscular, se constata una *abolición de los reflejos cutáneos* en el hemicuerpo paralizado, ya que el funcionamiento normal del com-

plejo arco reflejo que los sustenta requiere la integridad de la vía piramidal. Además, en la extremidad inferior paralizada se invierte la respuesta normal del reflejo plantar, constatándose una dorsiflexión del dedo gordo, en ocasiones acompañada de flexión dorsal y separación «en abanico» de los demás dedos, lo que se conoce como *signo de Babinski*; a veces este signo se asocia con flexión del tobillo, la rodilla y la cadera (*fenómeno de la triple respuesta* o reflejo de retirada de la extremidad). Esta hiperactividad flexora refleja de las extremidades inferiores, fisiológica durante los primeros meses de vida, reaparece al faltar la inhibición que ejerce sobre la misma el haz corticorreticuloespinal.

SÍNDROME DE LA SEGUNDA NEURONA MOTORA

Sus causas son diversas (traumatismo, degeneración, infección, problemas vasculares, etc.). Se afectan las neuronas de los núcleos de los pares craneales motores o las neuronas motoras medulares. La lesión puede ser del propio cuerpo neuronal o de los axones correspondientes, que forman parte del nervio periférico o del par craneal. Antes de integrarse en el nervio periférico, los axones constituyen las raíces espinales anteriores y, en su caso, los plexos cervical, braquial y lumbar; se denomina síndrome radicular anterior al que resulta de la lesión de la raíz espinal anterior del nervio periférico medular.

Con el fin de contrastar las características del síndrome de la segunda neurona motora con las del síndrome piramidal, se sigue la misma sistematización:

- **Déficit de motricidad voluntaria:** a) la lesión del núcleo de un par craneal motor produce *parálisis en los territorios musculares craneales* dependientes del mismo; b) cuando se lesiona el cuerpo de la neurona motora medular, la raíz espinal anterior o un plexo nervioso, la parálisis se distribuye por los grupos musculares (*miotomos*) correspondientes al segmento medular o raíz espinal lesionados, que ocasionalmente puede llegar a afectar a todos los músculos de una extremidad (monoplejía), y c) la lesión del nervio periférico (medular o craneal) condiciona la *parálisis de los músculos concretos* que inerva (v. tablas 62-2, 62-3).
- **Trastorno del tono muscular y de los reflejos:** se produce hipotonía (*flacidez*) e *hiporreflexia muscular* por interrupción del arco miotático en su vertiente motora, eferente.
- **Otros datos:** la carencia de los impulsos tróficos que aportan las neuronas motoras trae consigo una *atrofia muscular* importante de los músculos paralizados. Cuando se lesionan los cuerpos neuronales, es posible constatar en los músculos correspondientes la presencia de *fasciculaciones*, que son pequeñas contracciones breves y arrítmicas de algunas fibras musculares, visibles a través de la piel situada por encima; las fasciculaciones traducen la despolarización espontánea de dichas fibras musculares.

En la llamada enfermedad de la neurona motora del adulto se lesionan tanto la primera neurona motora (en la corteza) como la segunda (en el tronco del encéfalo, con excepción de los núcleos oculomotores, y en la médula espinal); por ello su expresión clínica combina parálisis, espasticidad, atrofia muscular y fasciculaciones.



PUNTOS CLAVE

- La primera y segunda neuronas motoras, la unión neuromuscular y el músculo estriado son las estructuras imprescindibles para la ejecución de cualquier acto motor. Su alteración origina debilidad muscular (parálisis o paresia).
- El cerebelo, la sensibilidad profunda y el sistema vestibular son esenciales para la coordinación motora. Su alteración produce ataxia.
- El sistema extrapiramidal controla aspectos cuantitativos de los actos motores; sus trastornos se traducen por un defecto (hipocinesia y bradicinesia) o exceso de los mismos (hipercinesia).
- En la función práxica (ejecución de actos motores complejos que requieren aprendizaje) intervienen ciertas regiones de la corteza cerebral relacionadas con el área motora; la alteración de esta función se denomina apraxia.
- Los axones de la primera neurona motora forman el haz corticoespinal (vía piramidal), que rige los movimientos del tronco y de las extremidades contralaterales, y el fascículo geniculado, que transmite los impulsos destinados a los núcleos de origen de los nervios craneales motores. Éstos reciben inervación bilateral, salvo la porción inferior del núcleo del facial, a la que únicamente llegan impulsos a través del fascículo geniculado contralateral. Las fibras parapiramidales descienden junto con el haz corticoespinal e intervienen en el control del tono muscular y de los reflejos musculares.
- Las fibras parapiramidales inhiben el tono de los músculos flexores de las extremidades superiores y el de los extensores de los miembros inferiores, y los reflejos musculares.
- El síndrome de la primera neurona motora (síndrome piramidal) tiene un origen habitualmente vascular. Lo integran un déficit de la motricidad voluntaria, por lesión de la vía piramidal y eventualmente del fascículo geniculado, y trastornos del tono muscular y de los reflejos, por lesión de las fibras parapiramidales.
- La lesión de la primera neurona motora en la corteza cerebral, cápsula interna, mesencéfalo y protuberancia origina parálisis (monoplejía en la lesión cortical, hemiplejía en el resto) contralateral; en el mesencéfalo y la protuberancia pueden resultar lesionados al mismo tiempo los pares craneales; en el bulbo la hemiplejía es homolateral o contralateral, según se haya decusado o no la vía piramidal; en la médula espinal puede presentarse monoplejía, hemiplejía, paraplejía o tetraplejía.
- La lesión del fascículo geniculado produce parálisis facial inferior contralateral.
- Además de parálisis, el síndrome piramidal cursa con aumento del tono muscular (espasticidad) y de los reflejos musculares, signo de Babinski (dorsiflexión del dedo gordo al estimular la planta del pie) y clonus (contracciones y relajaciones repetidas de un músculo, provocadas al distenderlo de forma brusca y sostenida).
- El síndrome de la segunda neurona motora expresa una lesión de las neuronas motoras medulares o de las que constituyen los núcleos de los pares craneales motores.
- La lesión de la segunda neurona motora, de la raíz espinal anterior o de un plexo nervioso se manifiesta por un déficit de la motricidad voluntaria, disminución del tono muscular (flacidez) y de los reflejos musculares y atrofia de los músculos paralizados. La presencia de fasciculaciones indica una lesión de los cuerpos neuronales motores.



PATOLOGÍA DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR Y DEL MÚSCULO ESTRIADO

CAPÍTULO

56

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

PATOLOGÍA DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

Manifestaciones

PATOLOGÍA DEL MÚSCULO ESTRIADO

Trastornos de la excitabilidad muscular
Alteraciones de las proteínas que intervienen en la contracción muscular
Defectos de obtención de la energía necesaria para la contracción muscular

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Las pruebas complementarias indicadas para el estudio de la patología de la unión neuromuscular y del músculo estriado son:

- **Concentración en sangre de enzimas de procedencia muscular:** destaca la creatincinasa (valor normal: 60-400 U/l) y su isoforma MM, y la aldolasa (valor normal: 0-7 U/l).
- **Electromiografía:** introduciendo un electrodo de aguja en el vientre muscular, es posible analizar la actividad eléctrica de un músculo (electromiograma) o las características del potencial de acción muscular y la velocidad de conducción del impulso nervioso generados tras la estimulación eléctrica de un nervio periférico (neurograma).
- **Biopsia de músculo:** se utilizan técnicas de tinción convencionales y métodos histoquímicos.

PATOLOGÍA DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

En la unión neuromuscular se distingue una región presináptica (terminación del axón) y otra postsináptica (membrana de las fibras musculares o sarcolema), separadas por la hendidura sináptica (fig. 56-1). De ahí que el origen de la patología de la unión neuromuscular pueda desglosarse en:

- **Trastornos presinápticos:** el ejemplo típico es el *síndrome miasteniforme de Eaton-Lambert*, que es para-neoplásico y autoinmune; en él existen autoanticuerpos dirigidos contra proteínas que forman canales para el calcio, regulados por el voltaje, de la terminación axonal (fig. 56-1 A), lo que impide la liberación de la acetilcolina contenida en las vesículas presinápticas. La toxina botulínica también inhibe la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular.
- **Trastornos postsinápticos:** el paradigma es la *miastenia grave*, llamada así porque cuando se describió tenía mal pronóstico. Es una enfermedad autoinmune caracterizada por la disminución del número de receptores de acetilcolina del sarcolema, que son destruidos por autoanticuerpos que se dirigen contra ellos y ejercen su efecto lesivo mediante una reacción inmune de tipo II. Al existir una defectuosa interacción acetilcolina-receptor, no se abren normalmente los canales para cationes regulados por dicho neurotransmisor (fig. 56-1 B) y tampoco se transmite al músculo estriado el impulso nervioso.

MANIFESTACIONES

Los trastornos citados tienen una manifestación común: *debilidad muscular precoz al realizar un ejercicio*, y mejoría de la misma con el reposo. Para referirse a esta forma peculiar de fatiga muscular se usa genéricamente el término **miastenia** (su significado literal es debilidad muscular), y por ello es un vocablo que se incorpora tanto para designar los trastornos presinápticos como los post-

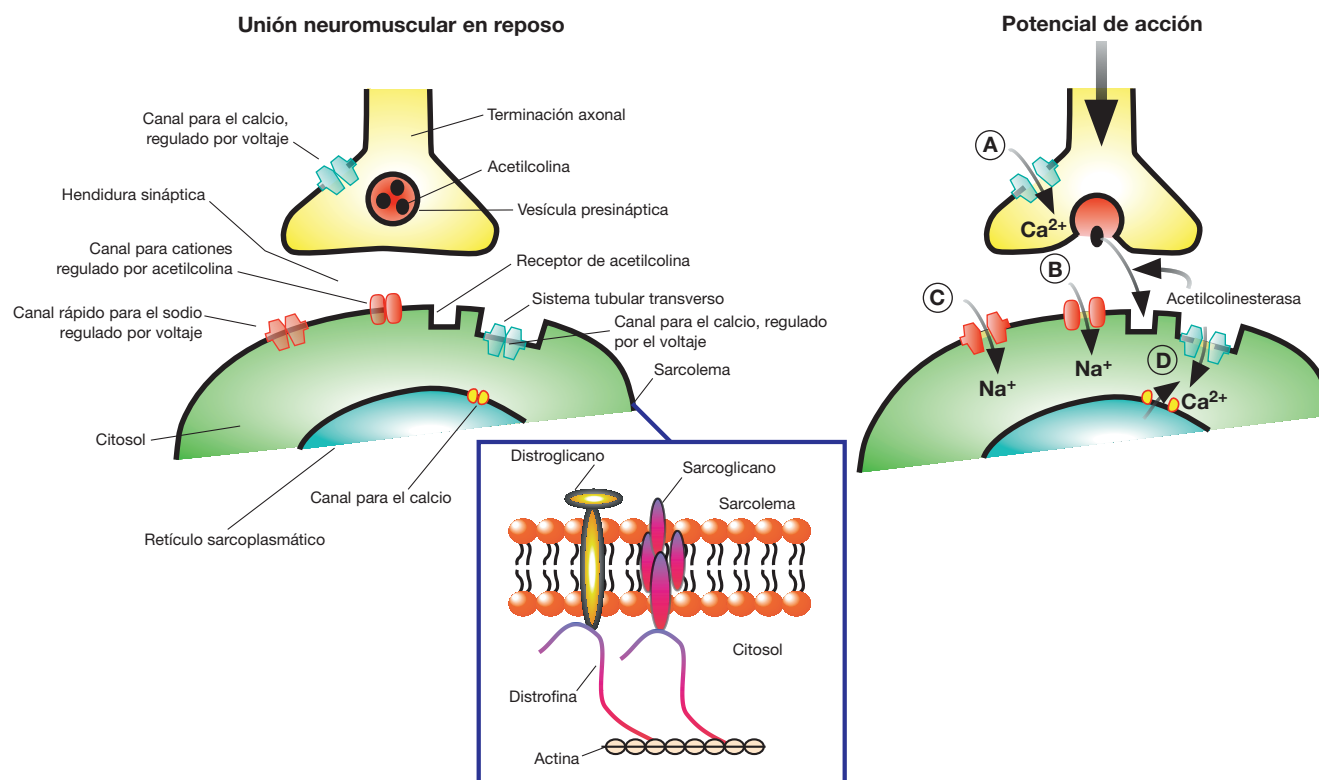


Figura 56-1 Estructuras de la unión neuromuscular y fenómenos inducidos por la llegada del potencial de acción nervioso. La llegada del potencial de acción a la terminación axonal presináptica de la unión neuromuscular produce la apertura de canales para el calcio regulados por el voltaje (A). El paso de este ion al interior del axón facilita la liberación de acetilcolina desde las vesículas presinápticas, uniéndose a sus receptores del sarcolema. La interacción acetilcolina-receptor provoca la apertura de canales para cationes regulados por acetilcolina, entrando sodio e iniciándose así la despolarización parcial del sarcolema (B); la acetilcolinesterasa del sarcolema regula la neurotransmisión al hidrolizar la acetilcolina. Cuando se alcanza el potencial umbral, se abren canales rápidos para el sodio regulados por voltaje y se produce la entrada masiva de sodio (C), lo que determina la despolarización completa del sarcolema; ésta se propaga al sistema tubular transverso o sistema T (invaginaciones de la membrana que penetran en el interior de la célula), abriéndose canales para el calcio regulados por voltaje; esto permite la entrada al citosol de calcio extracelular y de calcio procedente del retículo sarcoplásmico (D).

La interacción de calcio y troponina promueve el entrecruzamiento de las proteínas contráctiles (actina y miosina) y la consiguiente contracción muscular. También intervienen en la contracción proteínas no contráctiles del sarcolema (recuadro de la figura), como la distrofina, que se une por uno de sus extremos con actina y por el otro con glucoproteínas asociadas a distrofina (DAG), tales como distroglicano y sarcoglicano. El complejo molecular distrofina-DAG confiere, además, estabilidad estructural al sarcolema. Tanto la contracción como la relajación muscular precisan aporte energético, que en condiciones de aerobiosis se obtiene en la β -oxidación de los ácidos grasos (tiene lugar en la mitocondria, previa intervención de la carnitina y la carnitina palmitoiltransferasa), y en anaerobiosis a través la vía glucolítica, cuyo producto final es el piruvato, que en ausencia de oxígeno se convierte en lactato.

sinápticos. La debilidad se manifiesta preferentemente en los músculos inervados por los pares craneales *oculomotores* (esto origina, por ejemplo, una ptosis palpebral) y en la musculatura de las cinturas escapular y pélvica.

Entre las **exploraciones complementarias**, el electrograma muestra una reducción progresiva de la amplitud de los potenciales eléctricos en los músculos afectados tras una estimulación repetitiva de los nervios correspondientes. En la miastenia grave tiene interés diagnóstico la *prueba del cloruro de edrofonio*: al administrar esta sustancia se recupera la fuerza muscular, ya que, por tratarse de un inhibidor de la acetilcolinesterasa, aumenta el número de moléculas de acetilcolina disponibles en la hendidura sináptica y, por tanto, la

cantidad de neurotransmisor accesible a los receptores indemnes del sarcolema.

PATOLOGÍA DEL MÚSCULO ESTRIADO

La patología del músculo estriado (**miopatías**) se desglosa de la siguiente manera:

- Trastornos de la excitabilidad muscular.
- Alteraciones de proteínas que intervienen en la contracción muscular.
- Defectos de la obtención de energía necesaria para la contracción muscular.

TRASTORNOS DE LA EXCITABILIDAD MUSCULAR

Pueden ser debidos a defectos de las proteínas que forman los canales proteicos y las bombas iónicas del sarcolema o bien a cambios de la concentración de iones en el espacio extracelular. En todos los casos se alteran los procesos de despolarización/repolarización del sarcolema y, en consecuencia, la contracción/relajación muscular.

Se han detectado **defectos de proteínas del sarcolema** en:

- **Síndromes miotónicos:** se denominan así porque tienen en común la presencia de miotonía, un signo consistente en el retraso en aparecer la relajación muscular tras la contracción debido a una prolongación temporal de ésta. Se pone en evidencia al realizar una contracción muscular voluntaria (p. ej., el paciente tiene dificultad para soltar los objetos que coge, y por eso cuando le saludamos retiene nuestra mano); asimismo, al percutir sobre un músculo se produce una contracción local y mantenida del mismo, que se denomina «rodete» miotónico. El trasfondo eléctrico de la miotonía es un aumento de la excitabilidad de las fibras musculares tras la recepción de un estímulo nervioso, lo que se traduce por despolarizaciones repetitivas de alta frecuencia, visibles en el electromiograma, y el consiguiente retraso en la aparición de la repolarización y relajación musculares.

En algunos síndromes miotónicos hereditarios se han comprobado defectos moleculares que pueden justificar la hiperexcitabilidad muscular. Así, en la distrofia miotónica hay un trastorno de la fosforilación de diversas proteínas de los canales y bombas iónicas del sarcolema. En la miotonía congénita se afectan canales para el cloro, y al pasar una menor cantidad de este ion al interior de la célula muscular, el potencial de reposo se aproxima al potencial umbral, lo que facilita la despolarización. La parálisis periódica hiperpotasémica, que también cursa con miotonía, se considera a continuación.

- **Parálisis periódica familiar:** es un grupo de trastornos hereditarios cuya característica común es una pérdida de fuerza brusca, más o menos generalizada, que suele presentarse durante el período de reposo que sigue a un ejercicio físico. Se asocia con variaciones de la caliemia que, por sí mismas, podrían ser causa de la debilidad muscular (v. más adelante); sin embargo, no existe una correlación entre la magnitud de ambos hechos, y la concentración sérica de potasio puede incluso ser normal.

En la *parálisis periódica hiperpotasémica* los canales rápidos para el sodio regulados por voltaje

(fig. 56-1 C) permanecen abiertos más tiempo de lo normal, permitiendo así la entrada continua de este ion en el citoplasma de la fibra muscular, hasta un momento en el que el músculo se vuelve inexcitable ante la llegada de nuevos impulsos nerviosos. En la *parálisis periódica hipopotasémica* el trastorno se asienta en los canales para el calcio del retículo sarcoplásmico (fig. 56-1 D), lo que repercute negativamente sobre el proceso de despolarización de la fibra muscular.

Entre los **trastornos de la concentración de iones en el espacio extracelular**, modifican la excitabilidad de la fibra muscular las variaciones de la caliemia (v. cap. 52), calcemia (v. cap. 46) y magnesemia (v. cap. 46).

ALTERACIONES DE LAS PROTEÍNAS QUE INTERVIENEN EN LA CONTRACCIÓN MUSCULAR

Cabe distinguir las siguientes posibilidades:

- **Defecto específico de las proteínas musculares:** mientras que la alteración exclusiva de las proteínas contráctiles (actina y miosina) es muy rara, los defectos de las proteínas musculares no contráctiles, pero que intervienen indirectamente en la contracción del músculo estriado, constituyen un grupo interesante y complejo de enfermedades hereditarias que reciben la denominación genérica de *distrofias musculares*. Entre ellas, las más frecuentes son las que se caracterizan por presentar una alteración específica, cuantitativa o cualitativa, de la distrofina (fig. 56-1), por lo que también se conocen como *distrofinopatías*. En otras distrofias musculares se han identificado defectos, no en la propia distrofina, sino en alguna de las *proteínas de la familia DAG* (p. ej., sarcoglicano; fig. 56-1) que se unen a la distrofina para formar un complejo molecular. En los trastornos descritos, además de tener consecuencias negativas sobre la contracción muscular, también se altera la integridad estructural del sarcolema, propiciando su rotura, ya que el complejo distrofina-DAG contribuye a mantener su estabilidad.
- **Lesión de las fibras musculares:** produce una pérdida de todo tipo de proteínas musculares. La lesión puede tener un origen tóxico (p. ej., alcohol y diversos medicamentos) o inflamatorio. Las *miopatías inflamatorias* son de causa conocida (p. ej., infección) o desconocida (polimiositis y dermatomiositis idiopáticas, de naturaleza autoinmune).
- **Desequilibrio entre la síntesis y el catabolismo de las proteínas:** la síntesis proteica disminuye, por ejemplo, en los estados de malnutrición; las proteí-

nas musculares se degradan excesivamente en situaciones de inactividad física o en circunstancias que inducen un incremento del catabolismo proteico (p. ej., tumores, exceso de glucocorticoides o de hormonas tiroideas).

Manifestaciones

La manifestación más destacada es una *debilidad muscular de distribución preferentemente proximal* (músculos de las cinturas escapular y pélvica), que se traduce en dificultad para subir escaleras y elevar los brazos por encima de la cabeza. Se instaura de forma gradual en las distrofias musculares, mientras que el inicio es más brusco en las miopatías tóxicas o inflamatorias. En las distrofinopatías la debilidad muscular es tan intensa que, para levantarse del suelo, el paciente debe apoyar sus manos sobre las rodillas con objeto de facilitar la elevación del tronco (*signo de Gowers*), como si «trepase» sobre sus propias extremidades; la afectación de los músculos de la cintura pélvica condiciona la denominada *marcha «de rey de la comedia»* o «*de pato*» debido a la postura hiperlordótica y al con-toneo que presenta el paciente.

Otras manifestaciones de estas miopatías son *mialgias* (dolor en los territorios musculares afectados), presentes, sobre todo, en las de causa inflamatoria, y *atrofia muscular*. En las distrofinopatías algunos músculos, como los de las pantorrillas, pueden aumentar su tamaño a causa del reemplazamiento de las fibras musculares por grasa y tejido conjuntivo (*seudohipertrofia*).

Cuando se produce una necrosis muscular masiva, hecho más frecuente en las miopatías inflamatorias y tóxicas, salen al espacio extracelular las enzimas y la mioglobina contenidas en el interior de las fibras musculares. Esta situación se denomina **rabdomiólisis** (lisis muscular) y en la práctica clínica se identifica por un importante incremento de los niveles séricos de enzimas musculares, fundamentalmente la creatincinasa y su isoforma MM. Asimismo, por tratarse de una molécula de bajo peso molecular, la mioglobina liberada a la sangre atraviesa el filtro renal y pasa a la orina (*mioglobinuria*), confiriéndole un color rojizo, similar al de la hematuria. La consecuencia más grave de la rabdomiólisis-mioglobinuria es una *insuficiencia renal aguda* causada por la obstrucción de los túbulos renales por la mioglobina y por la acción tóxica de ésta sobre las células del epitelio tubular.

Por lo que se refiere a las **exploraciones complementarias**, en el electromiograma se observa una reducción de la amplitud y la duración de sus potenciales de acción durante la contracción muscular, que traduce la disminución del número de fibras musculares capaces de contraerse.

DEFECTOS DE OBTENCIÓN DE LA ENERGÍA NECESARIA PARA LA CONTRACCIÓN MUSCULAR

En su mayor parte son trastornos de base genética:

- Defectos de la vía glucolítica (**miopatías glucogenósicas**): entre las diferentes glucogenosis (v. cap. 47), la que tiene mayor relevancia en la patología muscular es la glucogenosis de tipo V o enfermedad de McArdle, por déficit de una miofosforilasa. Esto dificulta la glucogenólisis muscular y, por ello, se acumula glucógeno en el músculo, disminuyendo la disponibilidad de glucosa como fuente de energía.
- Defectos de la β -oxidación de los ácidos grasos (**miopatías lipídicas**): los ácidos grasos no pueden acceder a la mitocondria al existir un déficit de carnitina o de la enzima carnitina palmitoiltransferasa. Los lípidos no degradados se acumulan en la fibra muscular, formando vacuolas.
- Defectos de la mitocondria (**miopatías mitocondriales**): las anomalías estructurales o funcionales de las mitocondrias determinan, entre otras consecuencias, un defecto de producción de energía a través de la fosforilación oxidativa. El defecto mitocondrial no suele circunscribirse al músculo esquelético, sino que también está presente en muchos otros tejidos.

Manifestaciones

Es característico de estas miopatías que el defecto energético se haga más patente durante el esfuerzo muscular; por ello las manifestaciones clínicas se presentan al realizar un ejercicio físico, y consisten en:

- *Debilidad muscular*: es originada no sólo por la falta de energía necesaria para la contracción muscular, sino también por el impedimento mecánico que supone la acumulación en el músculo de metabolitos que no se han podido degradar.
- *Mialgias*: posiblemente son debidas al estímulo que ejercen dichos metabolitos sobre receptores nociceptivos musculares.
- *Contracturas*: se trata de contracciones musculares persistentes cierto tiempo después de finalizar el ejercicio físico; se producen porque la fibra muscular carece de energía suficiente para restituir al sarcoplasma el calcio del citosol, y así poder relajarse.
- *Rabdomiólisis*: surge porque disminuye el aporte de la energía necesaria para mantener la integridad del sarcolema.

En la glucogenosis es muy ilustrativa la *prueba del ejercicio isquémico del antebrazo*. Consiste en solicitar al paciente que realice un ejercicio intenso con el antebrazo,

previa colocación en el brazo de un manguito insuflado hasta que se interrumpe el flujo de sangre arterial; se crea así un estado de hipoxia isquémica, y en estas condiciones anaerobias la energía para la contracción muscular deberá provenir exclusivamente de la vía glucolítica, aumentando el lactato en la sangre; si este incremento no se produce, hay que sospechar un defecto de la glucólisis.

Por tratarse de un trastorno generalizado, las miopatías mitocondriales cursan también con manifestaciones extramusculares, sobre todo neurológicas (p. ej., síndrome cerebeloso, parálisis de la musculatura extrínseca del ojo, mioclonías, etc.), dado que las funciones del tejido nervioso son muy dependientes de la energía que aporta la fosforilación oxidativa.

PUNTOS CLAVE

- La transmisión del impulso nervioso en la unión neuromuscular está mediada por la acetilcolina, que se libera desde las vesículas presinápticas y se une a sus correspondientes receptores postsinápticos del sarcolema; la acetilcolinesterasa regula la neurotransmisión, produciendo la hidrólisis de la acetilcolina.
- La patología de la unión neuromuscular puede tener un origen presináptico (síndrome miasteniforme) por defecto en la liberación de acetilcolina; o postsináptico (miastenia grave) por disminución del número de receptores del sarcolema.
- La manifestación clínica más importante de la patología de la unión neuromuscular es la miastenia: debilidad muscular precoz al realizar un ejercicio, localizada preferentemente en los músculos inervados por los nervios oculomotores y en las cinturas escapular y pélvica.
- La patología del músculo estriado puede consistir en trastornos de la excitabilidad muscular, alteraciones de las proteínas que intervienen en la contracción muscular o defectos de obtención de la energía necesaria para dicha contracción.
- La principal manifestación clínica de las miopatías es la debilidad muscular de distribución preferentemente proximal. En algunas miopatías se constata miotonía, un signo que consiste en el retraso en la aparición de la relajación muscular tras la contracción voluntaria, al prolongarse ésta.
- Rabdomiólisis: lisis muscular masiva que cursa con un aumento importante de las enzimas musculares (creatincinasa) y la eliminación de mioglobina a través del riñón, lo que determina su presencia en la orina (mioglobinuria) y propicia el desarrollo de insuficiencia renal aguda.

PATOLOGÍA DE LA COORDINACIÓN MOTORA

EXPLORACIÓN FÍSICA
ATAXIA
SÍNDROME CORDONAL POSTERIOR
Manifestaciones
SÍNDROME CEREBELOSO
Manifestaciones
SÍNDROME VESTIBULAR
Manifestaciones

Siempre que exista una integridad de la primera y segunda neuronas motoras, de la unión neuromuscular y del propio músculo estriado, condicionantes esenciales de la motricidad (v. fig. 55-2), puede afirmarse que un acto motor está coordinado cuando cumple el objetivo de calidad propuesto al decidir realizarlo. Dependiendo de sus objetivos, la coordinación motora se desglosa en tres variedades: *a) coordinación cinética* (fig. 57-1), que persigue la ejecución adecuada de actos motores voluntarios en los que no interviene el equilibrio; *b) coordinación estática* (fig. 57-2), destinada a mantener el equilibrio en una determinada postura estática, y *c) coordinación locomotriz* (fig. 57-2), que trata de asegurar el equilibrio durante la deambulaci3n.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploraci3n de la **coordinaci3n cinética** se realiza mediante las siguientes pruebas:

- **Dedo-nariz y tal3n-rodilla:** se indica al paciente que, primero con los ojos abiertos y luego cerrados, lleve el dedo índice a la punta de la nariz o coloque el tal3n de una extremidad en la rodilla contraria, deslizándolo a continuaci3n por encima de la espina tibial hasta llegar al pie.
- **Movimientos alternativos:** con los antebrazos elevados, el paciente debe realizar movimientos rápidos y alternativos de pronaci3n y supinaci3n (prueba «de las marionetas»). Otra manera de explorar esta capacidad es que el individuo ponga en contacto con la palma de una de sus manos, alternativamente, el dorso y la palma de la otra.

Para explorar la **coordinaci3n estática y la coordinaci3n locomotriz**, se observa si el paciente es capaz de mantenerse en *equilibrio* estando inm3vil con los pies juntos y durante la marcha, tanto con los ojos abiertos como cerrados. Para detectar alteraciones leves de la coordinaci3n locomotriz puede explorarse la *marcha «en tándem»*, avanzando en línea recta y tocando alternativamente la punta de un pie con el tal3n del otro.

ATAXIA

De forma genérica, se denomina ataxia a cualquier alteraci3n de la coordinaci3n motora; este concepto presupone que el paciente conserva la capacidad de realizar actos motores, por lo que no se puede hablar de ataxia en presencia de una parálisis.

Según el tipo de acto motor afectado, cabe distinguir las siguientes modalidades de ataxia:

- **Ataxia cinética:** los movimientos voluntarios son torpes, imprecisos.
- **Ataxia estática y ataxia locomotriz:** el paciente es incapaz de mantener el equilibrio en posici3n estática y durante la deambulaci3n, respectivamente; es

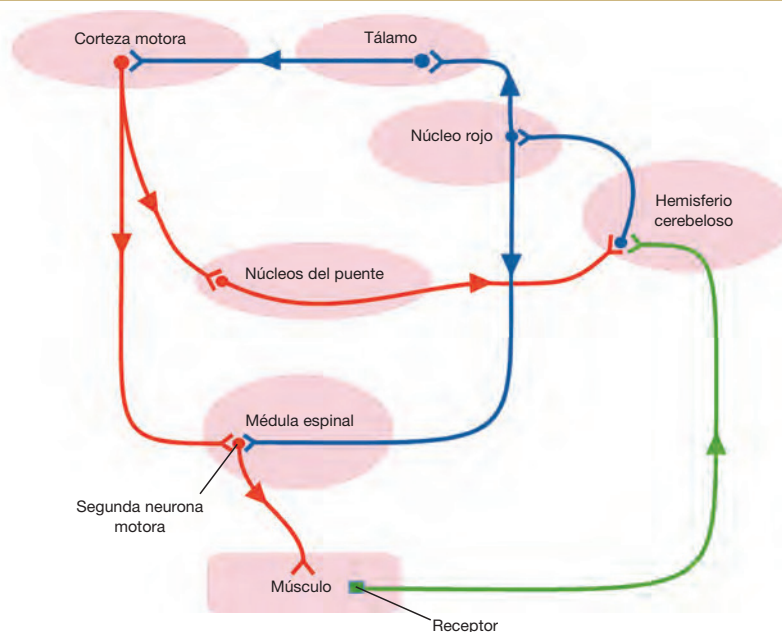


Figura 57-1 Coordinación cinética. El cerebelo (particularmente los hemisferios) actúa como centro coordinador por excelencia recibiendo información, por una parte, del movimiento concreto que se va a realizar a través de su conexión con la corteza motora (la vía nerviosa, representada por una línea de flechas rojas, hace escala en los núcleos del puente) y, por otra parte, del desarrollo del acto motor mediante aferencias sensitivas procedentes de los músculos a través de los haces espinocerebelosos (línea de flechas verdes). El cerebelo compara ambas informaciones y, si son discordantes, emite impulsos correctores (línea de flechas azules) hacia el núcleo rojo y la propia corteza motora; desde estas estructuras, la corrección se transmite a la segunda neurona motora, y desde ésta a los músculos implicados, a través del haz rubroespinal y de la vía corticoespinal, respectivamente. Cada hemisferio controla la actividad motora de la musculatura de las extremidades del mismo lado. El sistema visual y los haces de Goll y de Burdach, que transmiten impulsos de la sensibilidad profunda, aportan información continua sobre la posición y la orientación de nuestro cuerpo en el espacio y, por tanto, contribuyen a conocer mejor el discurrir del acto motor voluntario que se está realizando.

fácil comprender que estos dos tipos de ataxia se presenten juntos.

Tomando en consideración la estructura de la coordinación motora afectada, es posible distinguir:

- **Ataxia de origen sensitivo:** en teoría puede producir ataxia la interrupción de la vía de la sensibilidad profunda a cualquier nivel de su trayecto, pero la localización más relevante son los haces de Goll y de Burdach, que discurren por los cordones posteriores de la médula espinal: síndrome cordonal posterior.
- **Ataxia debida a trastornos del cerebelo:** la ataxia es el dato fundamental del síndrome cerebeloso.
- **Ataxia por patología del vestíbulo:** aparece en el contexto del síndrome vestibular.

SÍNDROME CORDONAL POSTERIOR

Sus causas más típicas son la carencia de cobalamina (vitamina B₁₂), ciertas degeneraciones medulares hereditarias, aisladas o asociadas con lesiones de otras estructuras neurológicas, y una modalidad de sífilis del

sistema nervioso, poco frecuente en la actualidad, denominada *tabes dorsal*, en la cual, junto con los cordones posteriores, se lesionan las raíces espinales posteriores.

MANIFESTACIONES

La sensibilidad profunda interviene en todos los tipos de coordinación motora, por ello las manifestaciones del síndrome cordonal posterior son:

- **Ataxia cinética:** se pone en evidencia por la alteración de las pruebas dedo-nariz, talón-rodilla y de los movimientos alternativos (v. Síndrome cerebeloso).
- **Ataxia estática y ataxia locomotriz:** es lo más característico del síndrome. El desequilibrio se hace patente cuando el defecto de la sensibilidad profunda no puede compensarse con la información que aporta el sistema visual, como ocurre en la oscuridad, ya que en ese caso se pierden dos patas de una silla que representa de forma idealizada los mecanismos del equilibrio (fig. 57-3). Por el mismo motivo, el paciente puede mantenerse en pie con los ojos abiertos, pero se desequilibra y tiende a caer cuando los cierra (*signo de Romberg*). Por otra parte, debido a que el individuo

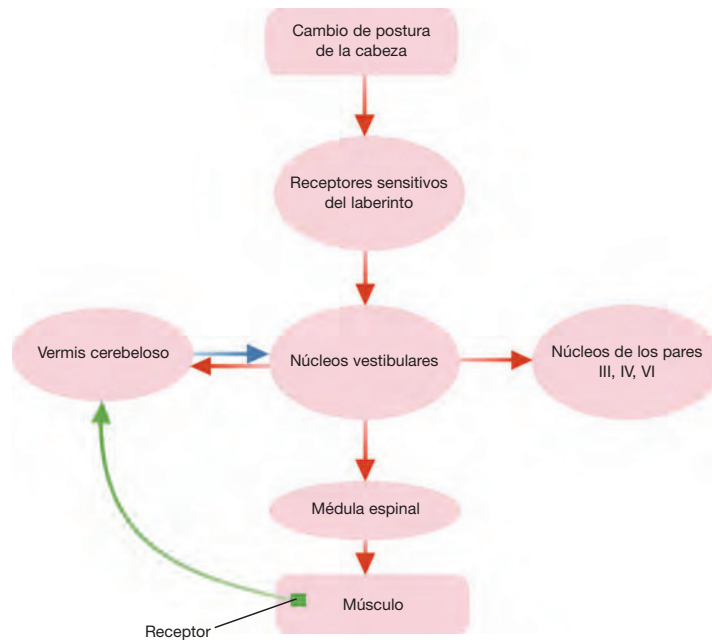


Figura 57-2 Coordinación estática y locomotriz. El mantenimiento del equilibrio requiere una coordinación entre la posición de la cabeza, por un lado, y la de las extremidades, el cuello, el tronco y los globos oculares, por el otro. Los cambios de la posición de la cabeza estimulan receptores de las máculas del utrículo y del sáculo y de las crestas ampulares de los conductos semicirculares, generándose impulsos nerviosos (flechas rojas) que se transmiten por la rama vestibular del VIII par craneal hasta los núcleos vestibulares del bulbo. Desde ahí, los impulsos siguen varias vías: *a)* se descargan en los núcleos de los pares craneales III, IV y VI, directamente por la cintilla longitudinal o haciendo escala previa en el centro de la mirada lateral, con lo cual se adapta la dirección de la mirada a la postura de la cabeza; *b)* se propagan hasta el vermis cerebeloso, aportándole información sobre la postura de la cabeza, y *c)* descienden hacia la médula espinal por el haz vestibuloespinal, determinando la contracción de los músculos antigravitatorios del tronco y de las extremidades (tono postural), lo que permite que la postura corporal sea la adecuada para mantener el equilibrio. A través de los haces espinocerebelosos (flecha verde), el vermis cerebeloso recibe información sobre estos cambios posturales y, si no son los adecuados con respecto a la postura de la cabeza, envía impulsos correctores hacia el vestibulo (flecha azul), reanudándose otra vez el circuito descrito. En la coordinación estática y locomotriz también intervienen el sistema visual y la sensibilidad profunda (haces de Goll y de Burdach), esta última contribuyendo a informar acerca de la posición de la cabeza en el espacio mediante impulsos sensitivos que emanan de receptores localizados en la musculatura del cuello.

carece de información acerca de la posición de sus extremidades inferiores, la deambulación la realiza levantando excesivamente los pies y dejándolos caer bruscamente sobre los talones (*marcha taloneante* o «tabética», en alusión a la *tabes dorsalis*); para tratar de corregir el defecto, el paciente busca referencias mirando continuamente sus piernas y el suelo.

Además de la ataxia, el síndrome cordonal posterior tiene **manifestaciones sensitivas** que se consideran en el capítulo 59.

SÍNDROME CEREBELOSO

Su origen suele ser una lesión estructural del cerebelo, generalmente de naturaleza vascular, neoplásica o degenerativa, ya sea ésta de base genética (p. ej., degeneración espinocerebelosa, como la ataxia de Friedrich) o asociada a un tóxico (p. ej., degeneración cerebelosa por alcohol). Otras veces se trata de un trastorno cerebeloso

funcional, como ocurre en ciertas intoxicaciones (p. ej., alcohol, algunos medicamentos antiepilépticos) o en la hipoxia. Entre las manifestaciones clínicas del síndrome cerebeloso, la más característica es la ataxia, en todas sus formas de expresión.

MANIFESTACIONES

La **ataxia cinética** se traduce por:

- **Dismetría:** al realizar las maniobras dedo-nariz y talón-rodilla, el paciente es incapaz de conseguir que el movimiento tenga la amplitud adecuada, de manera que el índice o el talón no establecen contacto de forma precisa, por exceso o por defecto, con su diana. Además, a medida que se aproxima al objetivo, la extremidad muestra amplias oscilaciones, que constituyen intentos fallidos de corrección de la dismetría; este fenómeno motor se denomina *temblor de intención*, porque aparece al dirigir un movimiento voluntario hacia un objetivo concreto (p. ej., coger un

utensilio de cocina), o más apropiadamente temblor atáxico, en virtud de su origen. Al igual que la dismetría de las extremidades, cuando se intenta fijar la mirada en un punto concreto los ojos presentan oscilaciones horizontales, a veces de alta frecuencia, lo que se conoce como *dismetría ocular*.

- **Adiadococinesia** (o disdiadococinesia): consiste en la incapacidad para realizar con rapidez y regularidad la prueba de los movimientos alternativos.
- **Lenguaje escandido**: es lento, y al pronunciar las palabras se hace énfasis, de forma explosiva, en una o varias sílabas, mientras que otras se expresan con poca fuerza.

Como el cerebelo y el vestíbulo constituyen una unidad funcional, los trastornos aislados de cada una de estas estructuras producen **ataxia estática** y **ataxia locomotriz**, ya que determinan realmente la pérdida de dos patas de la silla en el ya referido símil del equilibrio (fig. 57-3). En consecuencia, el paciente con síndrome cerebeloso

tiene dificultades para permanecer de pie con los pies juntos, y tiende a oscilar o cae tanto con los ojos abiertos como cerrados. La marcha es inestable, en zigzag, especialmente durante los giros, al realizar cambios de dirección o al detenerse bruscamente, y por eso ha recibido la denominación *marcha «de ebrio»*. Para intentar corregir el desequilibrio, el individuo separa tanto las extremidades inferiores, con lo cual se amplía su base de sustentación, como los miembros superiores, que además utiliza a modo de balancín. Grados leves de ataxia se ponen de manifiesto por una incapacidad para la marcha en tándem.

Teniendo en cuenta la diferenciación topográfica de las funciones cerebelosas, puede afirmarse lo siguiente:

- La afectación del vermis cerebeloso se expresa fundamentalmente por ataxia estática y ataxia locomotriz.
- La alteración de los hemisferios cerebelosos se manifiesta, sobre todo, por ataxia cinética en las extremidades del mismo lado que el hemisferio afectado, o de las cuatro extremidades cuando el trastorno es de ambos hemisferios.

Asociadas con la ataxia, en el síndrome cerebeloso puede observarse **otras manifestaciones**:

- **Hipotonía**: traduce la falta de la influencia facilitadora que ejerce el cerebelo sobre el tono muscular. Como consecuencia de la hipotonía, los *reflejos musculares son pendulares*: por ejemplo, al explorar el reflejo rotuliano con el enfermo sentado y sin apoyar sus extremidades inferiores en el suelo, la respuesta que se obtiene son movimientos oscilatorios amplios de la pierna. La disminución del tono muscular también propicia el llamado *fenómeno de rebote*: si el paciente flexiona el codo mientras el explorador trata de extenderlo, la hipotonía de los músculos extensores (tríceps) hace que, al soltar bruscamente la extremidad, su flexión sea mayor de lo normal, pudiendo golpearse el pecho con ella.
- **Nistagmo** (v. más adelante): es un fenómeno ocular producido por la interrupción de las conexiones entre el cerebelo y el vestíbulo; debe diferenciarse de la dismetría ocular antes mencionada.

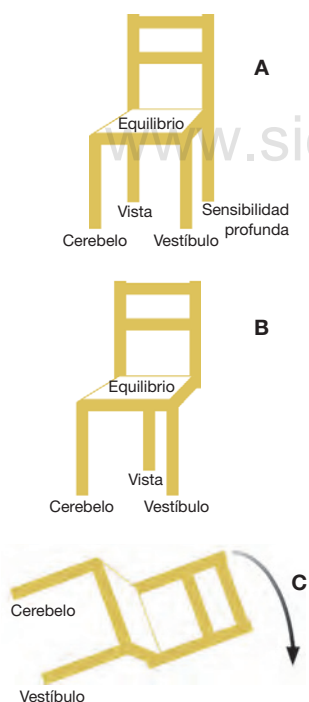


Figura 57-3 Representación idealizada de los factores condicionantes del equilibrio. El equilibrio y sus factores condicionantes pueden representarse de forma idealizada por una «silla que se sustenta con cuatro patas» (A), que son la vista, la sensibilidad profunda, el cerebelo y el vestíbulo. La silla se mantendrá en pie aunque falte una de sus patas (p. ej., la vista) (B), pero caerá en el momento en que fallen dos (C). Este comportamiento tiene una excepción: dada la estrecha relación funcional existente entre el cerebelo y el vestíbulo, la alteración de cada uno de ellos por separado en realidad equivale a la pérdida de dos patas de sustentación de la silla, y supondrá una pérdida de equilibrio.

SÍNDROME VESTIBULAR

El sistema vestibular periférico (laberinto y rama vestibular del VIII par craneal) se afecta, por ejemplo, por inflamación o tumores de sus estructuras o por el efecto tóxico que ejercen sobre ellas ciertos medicamentos; el sistema vestibular central (núcleos vestibulares del bulbo) se lesiona en la isquemia bulbar.

MANIFESTACIONES

Derivan del déficit funcional que presenta el vestíbulo afectado, y consisten en:

- **Ataxia estática y ataxia locomotriz:** su presencia indica una falta de coordinación entre las regiones corporales que intervienen en el mantenimiento del equilibrio (v. fig. 57-2), ya que los ojos, las extremidades y el tronco tienden a desviarse hacia el lado del vestíbulo deficitario sin adecuarse en ningún momento a los cambios de posición de la cabeza. En virtud de la unidad funcional cerebelo-vestíbulo ya citada, en el síndrome vestibular se pierden dos patas de la silla del equilibrio (fig. 57-3), y el paciente presenta un *desequilibrio en bipedestación* con los ojos abiertos o cerrados y tiende a desplazarse hacia el lado correspondiente al del sistema vestibular deficitario (fig. 57-4). Esta tendencia también se observa durante la deambulación; así, al seguir repetidamente hacia delante y atrás el trayecto existente entre dos puntos, se producen desplazamientos sucesivos hacia el lado lesionado (lateropulsión), y el camino recorrido finalmente se asemeja a la forma de una estrella (*marcha «en estrella»*). Por el mismo motivo, al elevar y extender las extremidades superiores éstas se desvían espontáneamente hacia el lado deficitario.

- **Vértigo:** es el síntoma más llamativo de disfunción vestibular. Es una sensación subjetiva de rotación o traslación del entorno o del propio individuo; suele acompañarse de náuseas y vómitos. En síntesis, el vértigo se produce porque la información que aporta el sistema vestibular afectado sobre la posición de la cabeza en el espacio no coincide con la que proporcionan el vestíbulo sano y los sistemas sensitivo y visual.
- **Nistagmo:** es un signo consistente en oscilaciones espontáneas, involuntarias y rítmicas de los globos oculares. En el síndrome vestibular el nistagmo consta de dos fases: inicialmente los ojos tienden a dirigirse de forma espontánea y lenta hacia el lado del aparato vestibular deficitario, al igual que el tronco y las extremidades (fig. 57-4); pero, a continuación, se producen una serie de oscilaciones rápidas que tienen un sentido opuesto al del movimiento inicial: el ojo se dirige hacia el vestíbulo sano como si fuera un resorte, y por ello al nistagmo del síndrome vestibular se le añade el calificativo «en resorte». Según cuál sea el sentido de las oscilaciones rápidas, se distinguen el nistagmo horizontal (habitual en la afectación del sistema vestibular periférico), rotatorio y vertical (éste es propio de una lesión vestibular central).

La expresión subjetiva del nistagmo es la *oscilopsia* o visión oscilante de los objetos, debido a que las imágenes no se mantienen estables en la retina.

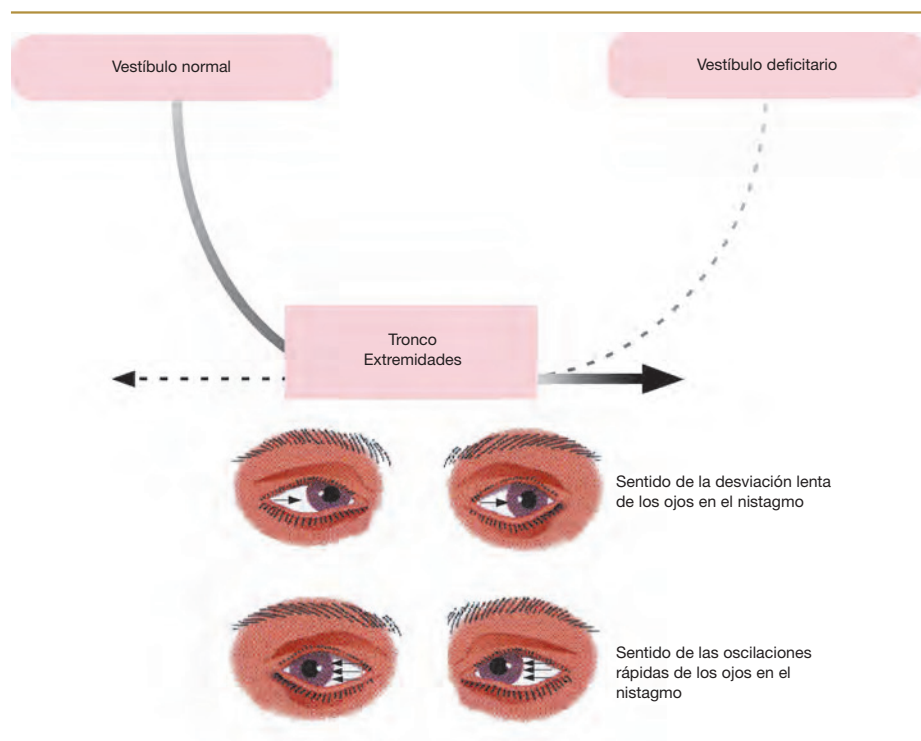


Figura 57-4 Sentido de la desviación del tronco, extremidades y ojos en el síndrome vestibular.

PUNTOS CLAVE

- La coordinación cinética tiene como objetivo la ejecución adecuada de los actos motores voluntarios en los que no interviene el equilibrio; depende de los hemisferios cerebelosos, el sistema visual y la sensibilidad profunda.
- La coordinación estática está destinada a mantener el equilibrio en una determinada postura estática, mientras que la coordinación locomotriz asegura el equilibrio al andar. Ambas dependen del vermis cerebeloso, el vestíbulo, el sistema visual y la sensibilidad profunda.
- Ataxia es cualquier alteración de la coordinación motora. En la ataxia cinética los movimientos voluntarios son torpes e imprecisos. La ataxia estática y la ataxia locomotriz consisten en la imposibilidad de mantener el equilibrio en posición estática o durante la deambulación, respectivamente.
- El síndrome cordonal posterior lo integran fundamentalmente ataxia estática y locomotriz y trastornos de la sensibilidad profunda; es típico el signo de Romberg: el paciente puede mantener el equilibrio con los ojos abiertos, pero lo pierde al cerrarlos.
- La lesión de los hemisferios cerebelosos origina ataxia cinética, que se manifiesta por dismetría, temblor de intención, adiadococinesia y palabra escandida. La lesión del vermis cerebeloso cursa con ataxia estática y locomotriz (pérdida del equilibrio tanto con los ojos abiertos como cerrados).
- Las manifestaciones clínicas fundamentales del síndrome vestibular son ataxia estática y locomotriz, vértigo y nistagmo.

www.siempre-medicina.com

PATOLOGÍA DEL SISTEMA EXTRAPIRAMIDAL

TRASTORNOS HIPOCINÉTICOS/ BRADICINÉTICOS: PARKINSONISMO

Manifestaciones

TRASTORNOS HIPERCINÉTICOS

Corea
Balismo
Mioclonía
Tic
Atetosis
Distonía
Temblor

Los núcleos que forman el sistema extrapiramidal se agrupan en varias unidades funcionales (fig. 58-1), relacionadas entre sí a través del circuito motor córtico-estriado-pálido-tálamo-cortical (fig. 58-2) que interviene en el control de la motricidad, particularmente en lo que se refiere a aspectos cuantitativos de la misma, como pobreza o riqueza de movimientos voluntarios o involuntarios (p. ej., gesticulación, mímica, balanceo de los brazos al andar) y velocidad con la que se inician y desarrollan dichos actos. De ahí que en la patología del sistema extrapiramidal se diferencien:

- Trastornos hipocinéticos/bradikinéticos: la hipocinesia se caracteriza por una escasez del número de actos motores voluntarios e involuntarios, lo cual se asocia con bradicinesia, término con el que se designa la lentitud del inicio y del desarrollo de los movimientos. El principal trastorno de este grupo es el parkinsonismo.
- Trastornos hipercinéticos: se habla de hipercinesia en presencia de un exceso de actividad motora, espe-

cialmente de movimientos involuntarios. Su modalidad más típica es la corea.

TRASTORNOS HIPOCINÉTICOS/ BRADICINÉTICOS: PARKINSONISMO

El uso del término parkinsonismo se justifica porque el paradigma de estos trastornos es la **enfermedad de Parkinson**. La base estructural de esta enfermedad consiste en una degeneración de la sustancia negra compacta, aunque se desconoce la causa de ello (se ha sugerido la actuación de factores genéticos o bien tóxicos, entre los cuales sobresale una neurotoxina conocida como MPTP, derivada de la piridina).

Los **parkinsonismos secundarios** tienen un origen variado: por ejemplo, ciertos fármacos (neurolepticos con propiedades antidopaminérgicas), isquemia o inflamación de la sustancia negra (es clásico citar la incidencia de parkinsonismo después de la encefalitis letárgica, enfermedad pandémica tras la Primera Guerra Mundial). Por último, en el llamado **parkinsonismo «plus»**, además del parkinsonismo están presentes manifestaciones derivadas de la lesión de otras estructuras neurológicas (p. ej., demencia, ataxia, síndrome piramidal).

MANIFESTACIONES

Las manifestaciones cardinales del parkinsonismo, para cuya explicación se toman como modelo los conocimientos actuales sobre la enfermedad de Parkinson (fig. 58-3), son las tres siguientes:

- **Hipocinesia/bradicinesia:** se justifican por la pérdida de las proyecciones dopaminérgicas sobre el estriado como consecuencia de la degeneración de la sustancia negra compacta; la falta de esas aferencias determina un *defecto de la vía excitadora* y una *exaltación de la vía inhibidora* en el circuito córtico-

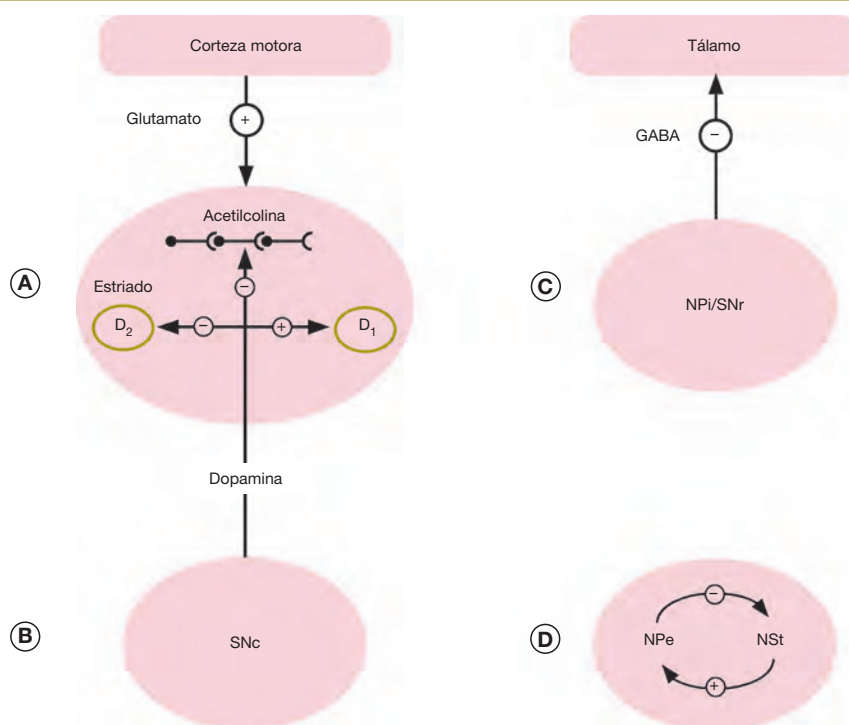


Figura 58-1

Unidades funcionales del sistema extrapiramidal. Los núcleos del sistema extrapiramidal se agrupan en 4 unidades funcionales: A) estriado (núcleo caudado y putamen); B) zona compacta de la sustancia negra (SNc); C) región interna del núcleo pálido (NPI) y zona reticulada de la sustancia negra (SNr), y D) región externa del núcleo pálido (NPe) y núcleo subtalámico de Luys (NST). El estriado constituye la principal unidad receptora de impulsos nerviosos: recibe aferencias excitadoras procedentes de amplias zonas de la corteza motora cuyo neurotransmisor es el glutamato, y de la SNc, que siguen la vía nigroestriatal utilizando como neurotransmisor la dopamina. Entre estos últimos impulsos, son excitadores los que recaen sobre las neuronas del estriado con receptores D₁ de la dopamina, e inhibidores los que se dirigen a las neuronas que expresan receptores D₂. Asimismo, la dopamina inhibe la transmisión colinérgica entre las propias neuronas del estriado. La unidad NPI/SNr es emisora de impulsos nerviosos dirigidos al tálamo (núcleos ventral anterior y lateral), de carácter inhibitorio y mediados por el ácido γ-aminobutírico (GABA). En la unidad NPe/NSt hay un control recíproco de sus integrantes, de forma que el núcleo pálido inhibe al núcleo subtalámico, y éste excita a aquél, interviniendo neurotransmisores excitadores (glutamato) e inhibidores (GABA).

estriado-pálido-tálamo-cortical que controla los actos motores. Algunos datos característicos evidencian la falta de expresividad motora: a) *hipomimia*, consistente en una facies inexpressiva (de «máscara» o de «jugador de póquer»), sin parpadeo; b) lenguaje oral lento y monótono, y escritura pequeña como consecuencia de la menor amplitud de los movimientos; c) disminución de los movimientos de masticación y deglución, incluida la de la saliva, y d) *marcha de inicio lento, con pasos cortos* sin movimientos asociados de braceo.

- **Hipertonía:** el aumento del tono muscular en el parkinsonismo recibe la denominación de **rigidez**. Obedecería, por una parte, a la falta de la normal influencia inhibitoria de la sustancia negra compacta sobre el tono muscular; y, por otra parte, al predominio de la acción facilitadora que ejerce la región interna del núcleo pálido, ya que deja de estar inhibido por el estriado.

A diferencia de la espasticidad, en la rigidez extrapiramidal la resistencia a la movilización pasiva de

una extremidad está aumentada tanto al realizar la flexión como la extensión, y es similar a lo largo de todo el movimiento, lo que otorga a la hipertonía un cualidad «plástica», como si se estuviese moldeando cera (*rigidez «cérea»*) o doblando un tubo de plomo. No obstante, en ocasiones el examinador constata interrupciones periódicas de la hipertonía a medida que mueve la extremidad, atribuibles al temblor de la extremidad (v. más adelante), aunque éste no sea perceptible; por eso se habla de *rigidez en «rueda dentada»*. Con el tiempo, la rigidez predomina en los músculos flexores de las extremidades y del tronco, lo que condiciona la aparición de *cambios posturales típicos*: cabeza y tronco inclinados hacia delante, extremidades superiores flexionadas, en pronación, pegadas al cuerpo, con ligera flexión de los dedos de las manos. Esta actitud flexora del tronco conlleva una incapacidad del paciente para enderezarse y adoptar la postura adecuada para mantener el equilibrio; por ello tiende a caerse al estar de pie, y cuando anda efectúa una serie de pasos cortos hacia delante, que cada



- **Temblor:** de forma genérica, se define este signo como una oscilación involuntaria y rítmica de una parte del cuerpo respecto a un punto fijo, que traduce la contracción alternativa de músculos agonistas y antagonistas. En la génesis del temblor del parkinsonismo podría intervenir una *hiperactividad de la transmisión colinérgica* en las neuronas del estriado, como consecuencia de la menor liberación a ese nivel de dopamina (sustancia con efectos inhibidores sobre dicha transmisión). El temblor del parkinsonismo aparece en situación de reposo y cesa al realizar un movimiento; afecta principalmente a las manos, y la frecuencia de las oscilaciones es baja, dando la sensación de que el paciente cuenta monedas o está haciendo píldoras.

Los tipos de hipercinesia son muy variados, y sus respectivos sustratos anatomopatológico y bioquímico no siempre se conocen con exactitud; además, no todos los movimientos involuntarios excesivos se deben a una patología extrapiramidal, aunque también se incluyan

Los movimientos involuntarios presentes pueden ser rápidos (como la corea, el balismo y los tics) o lentos (ate-tosis, distonía), con un ritmo regular (los temblores) o irregular (el resto de hiperquinasias). En general son más evidentes en situaciones de tensión emocional (la co-nexión entre los sistemas límbico y extrapiramidal puede justificar este hecho) y desaparecen durante el sueño. Se referirán a continuación los más interesantes, en algunos casos sólo con una escueta reseña conceptual.

El término corea proviene del vocablo griego *coreus*, que significa danza (en nuestro medio también se usa la expresión «baile de san Vito»), y las manifestaciones de esta hipercinesia son acordes con dicha denominación: exceso de movimientos involuntarios, carentes de finalidad, bruscos, rápidos y breves, con un ritmo irregular, que predominan en la cara (aumento de la gesticulación facial, protrusión de los labios y de la lengua) y en las extremidades.



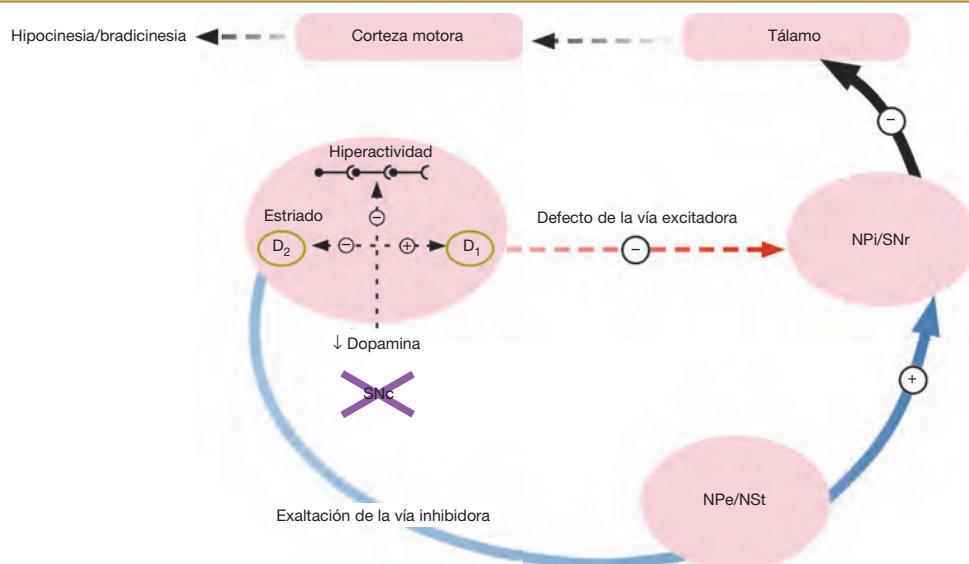


Figura 58-3 Circuito motor córtico-estriado-pálido-tálamo-cortical en la enfermedad de Parkinson. La degeneración de la sustancia negra compacta mensefálica conlleva la pérdida de sus proyecciones dopaminérgicas sobre el estriado, lo que determina un defecto de la vía excitadora y una exaltación de la vía inhibitoria del circuito córtico-estriado-pálido-tálamo-cortical que controla los actos motores; la consecuencia final es hipocinesia/bradicinesia. Asimismo, la menor liberación de dopamina en el estriado propicia una hiperactividad colinérgica a ese nivel, que contribuye a la aparición de temblor. Finalmente, el cese la influencia inhibitoria de la sustancia negra compacta sobre el tono muscular y el predominio de la acción facilitadora que ejerce la región interna del núcleo pálido, por carecer de la inhibición que ejerce sobre él el estriado, conllevan un aumento del tono muscular (rigidez).

mosoma 4) y la fiebre reumática (en este caso se habla de *corea de Sydenham*). La lesión neurológica causante de la corea sólo está bien documentada en la enfermedad de Huntington, en la cual se pierden neuronas dopamínicas D₂ del estriado, punto de partida de la vía inhibitoria; por tanto, en el circuito córtico-estriado-pálido-tálamo-cortical existirá un *defecto de la vía inhibitoria* y el consiguiente predominio de la vía excitadora.

BALISMO

Se trata de movimientos involuntarios bruscos, muy rápidos, amplios y violentos de la raíz de una extremidad (como si se lanzase un objeto a distancia) o de todo el hemicuerpo (hemibalismo). La lesión, generalmente de naturaleza vascular, asienta en el núcleo subtalámico, y los miembros afectados son los del lado contrario. El mecanismo del hemibalismo es similar al de la corea, pero menos complejo: simplemente se interrumpe la vía inhibitoria en dicho núcleo y, por tanto, predomina la vía excitadora.

MIOCLONÍA

Se trata de una contracción brusca, rápida, muy breve de un músculo o de un grupo muscular, en cuyo caso desencadena un movimiento en forma de sacudida inesperada. La mioclonía puede ser un fenómeno fisiológico (p. ej., al iniciarse el sueño), constituir una forma parti-

cular de epilepsia u observarse en el contexto de determinadas enfermedades neurológicas (p. ej., enfermedad de Creutzfeldt-Jakob) o extraneurológicas (p. ej., insuficiencia respiratoria, renal, hepática).

TIC

Es un acto motor breve y repetitivo expresado por movimientos visibles (tics motores como el guiño de los ojos o la desviación de la boca) o por la emisión de sonidos (tics vocales como, por ejemplo, chasquidos, carraspeo o vocalizaciones). El paciente puede intentar suprimir el tic de forma voluntaria, pero generalmente siente alivio al ejecutarlo. Es clásico citar el *síndrome de Gilles de la Tourette*, de causa desconocida, que cursa con una gran variedad de tics motores y con vocalización involuntaria de palabras previamente dichas (ecolalia) y de palabras soeces (coprolalia); a todo ello se asocian alteraciones psíquicas y del comportamiento.

ATETOSIS

El término proviene del griego y significa «cambiante»; así, en la atetosis, las manos y los pies pasan lentamente desde una posición extrema a otra (p. ej., de la flexión máxima de los dedos a su extensión forzada, o viceversa). La atetosis es la consecuencia de una lesión del estriado (p. ej., de origen congénito o por hipoxia encefálica durante el parto) y, por ello, es frecuente la

asociación de movimientos coreicos y atetósicos (coreoatetosis).

DISTONÍA

A diferencia de la atetosis, en la distonía sólo se presenta una postura extrema, que se mantiene durante un espacio de tiempo más o menos prolongado. Es la consecuencia de la contracción simultánea y sostenida de músculos agonistas y antagonistas de amplios territorios corporales (distonía generalizada) o de una determinada región (distonía focal). La distonía generalizada tiene un origen hereditario, mientras que las formas focales están frecuentemente relacionadas con determinados medicamentos.

En la **distonía generalizada** la contracción sostenida de grupos musculares del cuello, tronco y extremidades da lugar a giros, incurvaciones y otras modificaciones posturales; por ello también se emplea el sinónimo de distonía muscular deformante.

Las **distonías focales** son mucho más frecuentes que las formas generalizadas; son ejemplos demostrativos:

- *Tortícolis espasmódica*: es una contracción mantenida de la musculatura del cuello, que produce la desviación constante de la cabeza hacia un lado (tortícolis propiamente dicha), hacia adelante (*anticollis*) o hacia atrás (*retrocollis*).
- *Blefarospasmo*: es un cierre forzado y mantenido de los ojos, por contracción de los músculos orbiculares.
- Distonía oromandibular: se manifiesta por apertura o cierre involuntarios de la boca, protrusión de la lengua, desviación de la mandíbula, etc.

- *Calambres profesionales*: es muy representativo el calambre del escribiente, una contracción involuntaria y mantenida de los músculos flexores de la muñeca y de los dedos que aparece cuando se realiza el acto de la escritura, impidiendo su desarrollo normal.

Todos los movimientos distónicos se repiten siguiendo un mismo patrón, es decir, siempre se afectan los mismos grupos musculares, lo que permite diferenciarlos de otros movimientos involuntarios, como la corea o los tics.

TEMBLOR

Ya ha sido definido previamente. Según la circunstancia en la que aparece, se clasifica en:

- *Temblo de reposo*: es típico del parkinsonismo.
- *Temblo postural*: es especialmente intenso al adoptar una postura antigravitatoria, como mantener los brazos en posición horizontal. Esta forma de presentación es característica del temblor fisiológico (se denomina así porque lo presentan algunos individuos sanos), del temblor esencial (suele ser familiar) y del temblor asociado con situaciones en las que existe una hiperactividad del sistema nervioso simpático (p. ej., ansiedad, hipertiroidismo, síndrome de abstinencia alcohólica).
- *Temblo de intención*: aparece, sobre todo, cuando una extremidad está realizando un movimiento dirigido hacia un objetivo (en particular a medida que se aproxima al mismo); se observa en el síndrome cerebeloso.

PUNTOS CLAVE

- El sistema extrapiramidal está formado por los ganglios basales, localizados en el diencefalo y el mesencefalo, y determina el grado de riqueza de los movimientos voluntarios e involuntarios así como la velocidad con que se inician y se desarrollan.
- El núcleo estriado constituye una unidad funcional receptora de aferencias excitadoras procedentes de la corteza motora, y de aferencias tanto excitadoras como inhibitorias provenientes de la zona compacta de la sustancia negra.
- La región interna del núcleo pálido y la zona reticulada de la sustancia negra forman una unidad funcional emisora de impulsos inhibidores, que se proyectan sobre el tálamo.
- Los impulsos que surgen de la corteza motora los controla el sistema extrapiramidal a través de un circuito motor constituido por una vía excitadora y otra inhibitoria, que en condiciones normales se hallan en equilibrio.
- Hipocinesia: escasez de actos motores voluntarios e involuntarios. Bradicinesia: inicio y desarrollo lento de los movimientos. Hipercinesia: exceso de actividad motora, sobre todo involuntaria.
- La base estructural de la enfermedad de Parkinson es una degeneración de la sustancia negra compacta que condiciona un defecto de la vía excitadora y una exaltación de la vía inhibitoria de los actos motores. Se manifiesta por hipocinesia, bradicinesia, rigidez y temblor.
- Corea: hipercinesia en la que los movimientos involuntarios excesivos son bruscos, rápidos, breves e irregulares. La corea de la enfermedad de Huntington se produce por una lesión del estriado, que condiciona un predominio de la vía excitadora de los actos motores.
- Balismo: movimientos involuntarios rápidos, amplios y violentos de la raíz de una extremidad o de todo el hemicuerpo; se debe a una lesión del núcleo subtalámico.
- Mioclonía: contracción brusca, rápida y muy breve de un músculo o un grupo muscular.
- La atetosis y la distonía son ejemplos de hipercinesia lenta; el temblor es la única hipercinesia con ritmo regular.

MÉTODOS DE EXPLORACIÓN
SÍNDROMES SENSITIVOS
Lesión del nervio periférico Lesión del ganglio raquídeo Lesión de la raíz espinal posterior Lesión de la médula espinal Lesión del tronco del encéfalo Lesión del tálamo Lesión de la cápsula interna Lesión de la corteza sensitiva
DOLOR
Fisiopatología del dolor Tipos de dolor
PATOLOGÍA DE LOS SISTEMAS SENSORIALES
Olfato Gusto Vista Audición

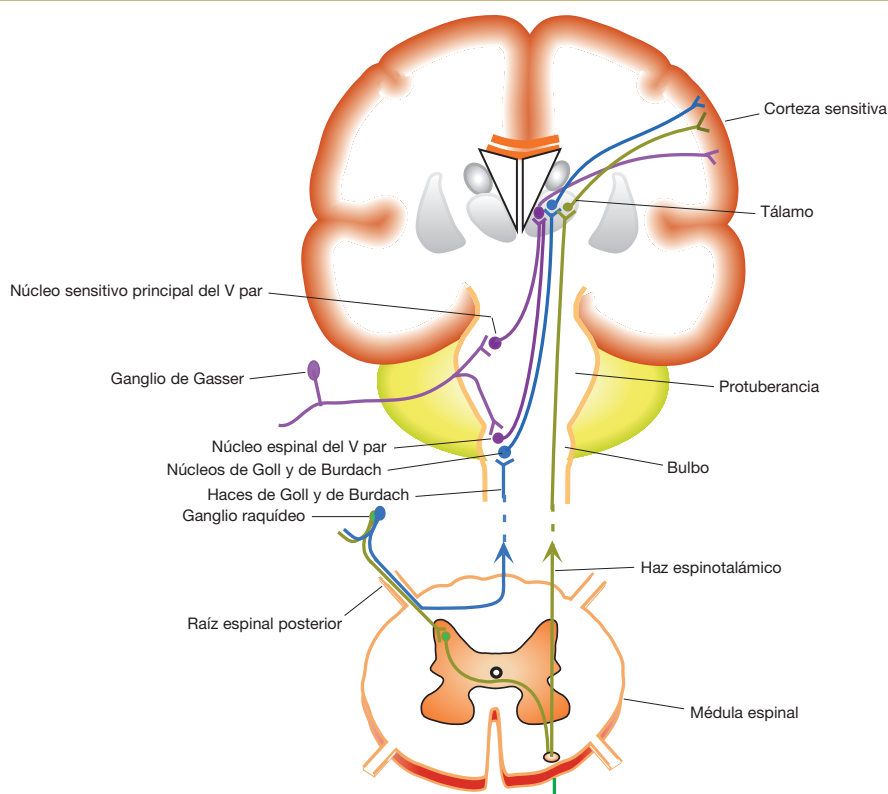
MÉTODOS DE EXPLORACIÓN

La **exploración física** de la sensibilidad general, cuyas vías y centros se representan en la figura 59-1, se realiza aplicando estímulos adecuados y comprobando la percepción que experimenta el paciente. Hay que valorar la sensibilidad superficial (táctil, térmica y dolorosa), profunda o propioceptiva (cinestesia y palestesia) y cortical; dada la importancia del componente subjetivo

de cualquier sensación, conviene repetir la exploración para confirmar los resultados:

- **Sensibilidad táctil:** se explora rozando la piel, por ejemplo, con un algodón o un trozo de papel.
- **Sensibilidad dolorosa:** se examina pinchando suavemente la piel con un objeto punzante.
- **Sensibilidad térmica:** puede evaluarse poniendo en contacto alternativo con la piel dos recipientes, uno con agua fría y otro con agua caliente.
- **Cinestesia** (sensibilidad artrocinética o postural): se valora solicitando al paciente que identifique la dirección del movimiento inducido por el examinador en una articulación (p. ej., la del dedo gordo del pie).
- **Palestesia** (sensibilidad vibratoria): se explora comprobando si el enfermo percibe las vibraciones de un diapasón aplicado sobre relieves óseos (maléolos, cresta tibial).
- **Sensibilidad cortical:** los diversos tipos de sensibilidad cortical se valoran así: *a) la discriminación táctil*, observando la capacidad de discernir entre la sensación provocada por un objeto puntiagudo y otro romo; *b) la discriminación espacial*, comprobando si el paciente identifica como independientes las sensaciones inducidas por dos estímulos aplicados simultáneamente en puntos próximos de la superficie cutánea; *c) la topognosia*, solicitando al enfermo que localice la región corporal precisa en la que se aplica un estímulo; *d) la grafestesia*, determinando si el sujeto es capaz de identificar letras o dígitos trazados sobre su piel, y *e) la estereognosia*, valorando si el paciente puede reconocer objetos mediante la palpación de los mismos.

Las **exploraciones complementarias** útiles para conocer el estado de las vías y de los centros sensitivos comprenden la **neurografía** (estudio del potencial de acción sensitivo y de su velocidad de transmisión) y la valoración de los **potenciales evocados somatosensoriales**; los estudios se realizan previa aplicación de un estímulo

**Figura 59-1**

Vías y centros de la sensibilidad. Las fibras que recogen la sensibilidad del tronco y de las extremidades tienen su cuerpo neuronal en el ganglio raquídeo, y sus prolongaciones centrales forman la raíz espinal posterior, que ingresa en la médula espinal tras atravesar el espacio subaracnoideo perimedular. Las fibras (en color verde) que transmiten la sensibilidad térmica, dolorosa y, en parte, la sensibilidad táctil establecen sinapsis con neuronas situadas en las astas posteriores de la médula espinal y, tras cruzar la línea media por delante del epéndimo, contribuyen a formar los haces espinotalámicos (anterior y lateral) contralaterales. Las fibras (en color azul) que conducen la sensibilidad profunda o propioceptiva (cinestesia y la parestesia) y, en parte, la sensibilidad táctil se incorporan directamente a los haces de Goll y de Burdach homolaterales de los cordones posteriores de la médula espinal; en la región dorsal del bulbo establecen sinapsis con las neuronas de los núcleos de Goll y de Burdach, cuyos axones cruzan al lado contrario, formando la cinta de Rail media (lemnisco medio). Todas las fibras sensitivas hacen escala en el núcleo ventral posterolateral del tálamo, desde donde surgen nuevos impulsos sensitivos que discurren por el brazo posterior de la cápsula interna y se proyectan sobre la corteza sensitiva; en ella se distinguen un área sensitiva primaria (áreas 1, 2, 3 de Brodmann en la región posrolándica) que permite la percepción de sensaciones procedentes del hemicuerpo contralateral, con una distribución somatotópica similar a la de la corteza motora), y un área sensitiva secundaria o de asociación, que interviene en el reconocimiento de las características y la localización del estímulo que provoca la sensación. La sensibilidad de la cabeza la conducen las tres ramas del V par craneal, cuyos cuerpos neuronales forman el ganglio de Gasser; unas fibras transmiten la sensibilidad térmica, dolorosa y parte de la táctil (en color lila), haciendo relevo en las neuronas del núcleo espinal del bulbo y, tras cruzar al lado contrario, siguen hasta el tálamo y la corteza sensitiva; otras fibras conducen la cinestesia, la parestesia y el resto de la sensibilidad táctil (en color lila) y establecen sinapsis en el núcleo sensitivo principal de la protuberancia, cuyos axones presentan una decusación en la línea media y ascienden junto con las otras vías de la sensibilidad.

eléctrico en un nervio periférico. Con la primera exploración se evalúa la integridad de las fibras sensitivas del nervio periférico; la segunda (más compleja) sirve para conocer el estado anatomofuncional de toda la vía sensitiva, ya que lo que se analiza es la actividad eléctrica desde el nervio periférico hasta la corteza sensitiva.

SÍNDROMES SENSITIVOS

Los trastornos de la sensibilidad general se expresan por dos tipos de manifestaciones: positivas o irritativas, y negativas o deficitarias.

Las **manifestaciones irritativas** probablemente traducen la existencia de «descargas» espontáneas de impulsos nerviosos desde determinadas zonas hiperexcitables de la vía sensitiva lesionada, lo que también recibe el nombre de hiperexcitabilidad por denervación (funcionalmente, estas regiones serían equiparables a los focos ectópicos cardíacos). Además del *dolor neuropático* (v. más adelante), hay que considerar un conjunto de sensaciones anormales referidas por el paciente de forma espontánea o puestas de manifiesto al explorar la sensibilidad:

- **Parestesias:** son sensaciones espontáneas de hormigueo, quemazón, pinchazos, etc.

- **Hiperestesia:** es una respuesta sensitiva exagerada en relación con la intensidad del estímulo (p. ej., excesiva sensación táctil al tocar suavemente la piel); una forma particular de hiperestesia es la *hiperalgesia*, o respuesta dolorosa excesiva a un estímulo nociceptivo.
- **Alodinia:** un determinado estímulo provoca una sensación cualitativa diferente a la esperada (p. ej., el roce de la piel produce dolor).
- **Hiperpatía:** no existe respuesta sensitiva al aplicar un estímulo de pequeña intensidad, pero cuando ésta es mayor la sensación resultante es dolorosa y, sobre todo, muy desagradable para el paciente, con un importante componente emocional y vegetativo asociado.

Las **manifestaciones deficitarias** traducen la pérdida de funciones sensitivas:

- **Hipoestesia o anestesia:** es la reducción o abolición, respectivamente, de un determinado tipo de sensibilidad; el paciente refiere este defecto con términos tales como acorchamiento, adormecimiento o ausencia de tacto.
- **Hipoalgesia y analgesia:** es la pérdida de la sensación de dolor tras aplicar un estímulo nociceptivo.
- **Ataxia** (v. cap. 57): se asocia con un defecto de la palestesia y de la cinestesia.

Las manifestaciones sensitivas y su localización corporal varían dependiendo del nivel en el que se interrumpe la transmisión de los impulsos nerviosos, por lo que se distinguen diversas posibilidades topográficas, que se analizan a continuación.

LESIÓN DEL NERVO PERIFÉRICO

Teniendo en cuenta que en el nervio periférico se reúnen fibras sensitivas, motoras y del sistema nervioso autónomo, lo habitual es que su lesión curse con manifestaciones que, en mayor o menor grado, expresan la alteración funcional de cada una de las estructuras citadas; por ello es más apropiado tratar dicho trastorno al estudiar la patología del sistema nervioso periférico (v. cap. 62).

LESIÓN DEL GANGLIO RAQUÍDEO

La afectación de las neuronas del ganglio raquídeo, asimismo llamada **neuronopatía sensitiva**, puede ser de origen inmune (p. ej., por anticuerpos anti-Hu). Como la lesión del cuerpo de la neurona propicia una degeneración de sus axones, las manifestaciones de la neuronopatía sensitiva son similares a las de los trastornos de los nervios periféricos o de las raíces espinales posteriores.

LESIÓN DE LA RAÍZ ESPINAL POSTERIOR

También recibe la denominación de **síndrome radicular posterior**. Lo más frecuente es que se afecte alguna de las raíces espinales posteriores que acceden a los segmentos medulares cervicales o lumbares (p. ej., las raíces posteriores del nervio ciático), al ser comprimidas por una hernia del disco intervertebral, osteófitos, tumores extramedulares, etc. En la práctica es habitual que la causa que comprime las raíces posteriores también ejerza el mismo efecto sobre las raíces anteriores, ocasionando así un síndrome de segunda neurona motora (v. cap. 55).

El síndrome radicular posterior se traduce por:

- **Manifestaciones sensitivas irritativas (dolor y parestesias):** son las más características. Se localizan en el dermatoma del que procede la raíz lesionada o, expresado de otra forma, en el dermatoma correspondiente a la metámera medular que recibe dicha raíz (fig. 59-2), por ello se habla de *distribución metamé-*

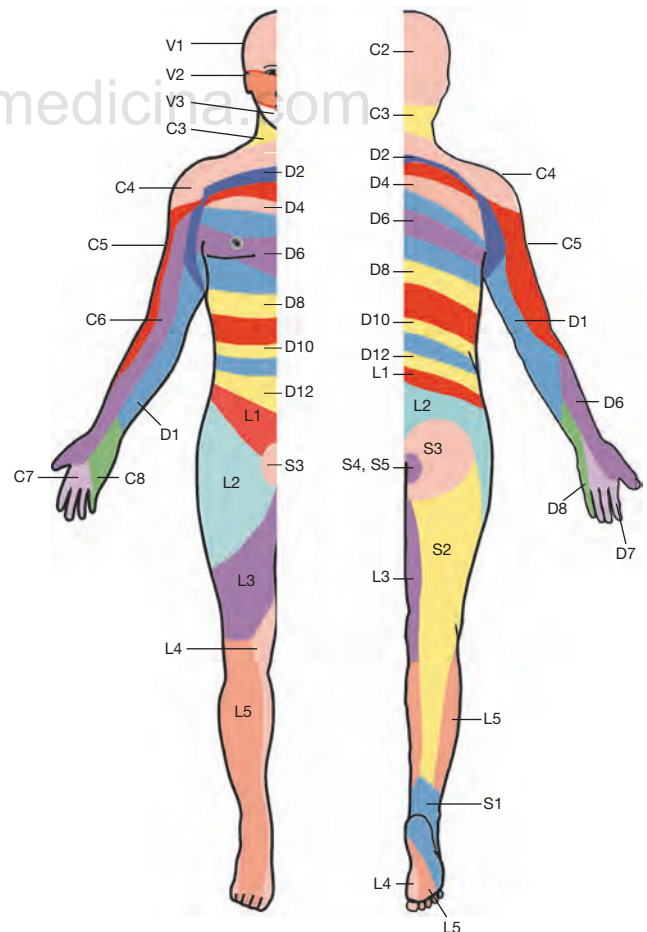


Figura 59-2 Dermatomas y sus metámeras correspondientes.

rica; además, el dermatoma es del mismo lado que la lesión radicular (distribución *homolateral*). El dolor y las parestesias se intensifican cuando aumenta la presión del líquido cefalorraquídeo (p. ej., al toser o defecar), ya que esto favorece la compresión de las raíces espinales posteriores en su trayecto por el espacio subaracnoideo; también se acentúan al estirar las raíces afectadas (p. ej., las raíces posteriores del nervio ciático se elongan al realizar la maniobra de Lasègue, que consiste en la elevación pasiva de la extremidad inferior con la rodilla en extensión).

- Manifestaciones sensitivas deficitarias (*defecto o abolición de todo tipo de sensibilidad*): su distribución también es metamérica y homolateral.
- *Hipotonía e hiporreflexia muscular*: son consecuencia de la interrupción de la vertiente aferente del arco miotático (p. ej., la lesión de la raíz que accede a la metámera S1 produce arreflexia aquílea).

LESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

- **Síndrome cordonal posterior** (fig. 59-3 A): se lesionan los haces de Goll y de Burdach. En el capítulo 57 se han señalado las posibles causas así como su repercusión sobre la coordinación motora (*ataxia*). A ello hay que añadir aquí la *pérdida de la cinestesia y de la palestesia*, con *distribución funicular* (déficit sensitivo localizado en las regiones corporales situa-

das por debajo de la zona lesionada) y *homolateral*. Un dato característico de la lesión cordonal posterior es la sensación de descarga eléctrica paroxística a lo largo del tronco que se desencadena al flexionar el cuello (signo de Lhermitte).

- **Síndrome periependimario** (fig. 59-3 B): también recibe el calificativo de *siringomiélico* porque su causa paradigmática es la *siringomielia*, enfermedad caracterizada por la dilatación del conducto endependimario. El síndrome periependimario es, además, una forma de expresión habitual de los tumores intramedulares. Resultan afectadas por delante del epéndimo, antes de formar parte de los haces espinotalámicos, las fibras de ambos hemisferios que conducen la sensibilidad térmica y dolorosa y una parte de la táctil. El resultado es una *pérdida de sensibilidad térmica y dolorosa*, conservándose la táctil, puesto que ésta también discurre, junto con la sensibilidad profunda, por los cordones posteriores. Este particular comportamiento de la sensibilidad se denomina *disociación siringomiélica*. La anestesia tiene una *distribución metamérica y bilateral* (en ambos hemisferios).

A medida que se extiende la lesión causante del síndrome periependimario, se afectan otras estructuras medulares, como las astas anteriores o la vía piramidal y los centros medulares del sistema nervioso autónomo, con las consiguientes manifestaciones neurológicas específicas.

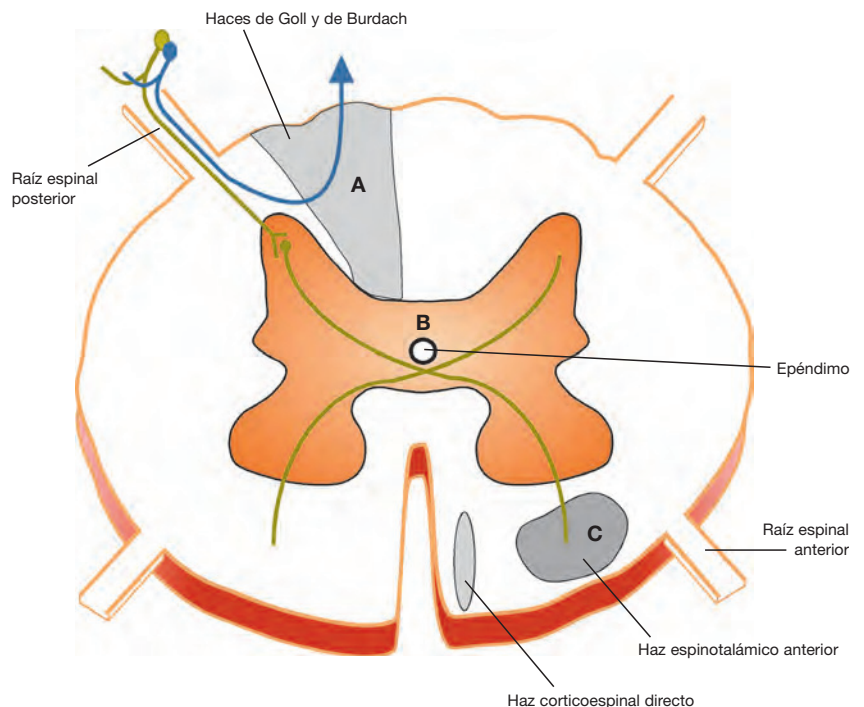


Figura 59-3 Síndromes sensitivos medulares. A) Síndrome cordonal posterior. B) Síndrome periependimario. C) Síndrome del cordón anterolateral.

- **Síndrome del cordón anterolateral** (fig. 59-3 C): se lesionan los haces espinotalámicos, con el resultado de una *pérdida de sensibilidad térmica y dolorosa* y conservación de la sensibilidad táctil, de *distribución funicular* (territorios corporales situados por debajo del segmento medular afectado) y *contralateral* a la lesión.

La afectación aislada de los haces espinotalámicos es rara, y en la práctica suele asociarse con una lesión del haz corticoespinal, que también discurre por los cordones anterolaterales de la médula espinal; la causa de este síndrome es una oclusión de la arteria espinal anterior, encargada de irrigar dicha región medular.

LESIÓN DEL TRONCO DEL ENCÉFALO

- **Lesión bulbar:** lo más frecuente es que se afecte la región lateral del bulbo, como consecuencia de una oclusión de la arteria cerebelosa posteroinferior; la expresión clínica es el *síndrome de Wallenberg* (fig. 59-4), que consta fundamentalmente de una pérdida de la sensibilidad térmica y dolorosa con el siguiente patrón distributivo: *a)* la mitad homolateral de la cara, como resultado de la lesión de las fibras descendentes del V par y de su núcleo espinal, y *b)* el hemicuerpo contralateral, por afectación del haz espinotalámico.

Observando en la figura 59-4 las estructuras bulbares afectadas, en el síndrome de Wallenberg también pueden constatarse otras manifestaciones homolaterales: *a)* parálisis del velo del paladar y trastornos de la fonación y de la deglución, por lesión del núcleo ambiguo (X par craneal); *b)* síndrome vestibular (v. cap. 57), por afectación de los núcleos vestibulares; *c)* síndrome de Bernard-Horner (v. cap. 60), que expresa la lesión de las fibras simpáticas descendentes destinadas a la órbita, y *d)* ataxia, como consecuencia de la lesión de los haces espinocerebelosos.

- **Lesión de estructuras superiores del tronco del encéfalo:** a ese nivel, las fibras espinotalámicas, lemniscales y del trigémino están agrupadas, y todas ellas han sufrido previamente una decusación (fig. 59-1), por eso su lesión ocasiona una *pérdida de todo tipo de sensibilidad en la cara, tronco y extremidades contralaterales*.

LESIÓN DEL TÁLAMO

Como en el núcleo ventral posterolateral del tálamo establecen sinapsis todas las fibras sensitivas que conducen los estímulos procedentes de la mitad contralateral de la cara y del resto de ese mismo hemicuerpo, su lesión (generalmente de origen vascular) acarrea una *pérdida global de la sensibilidad*, de distribución *contralateral* (cara, tronco y extremidades). En esa misma localización corporal es muy característica la *hiperpatía*.

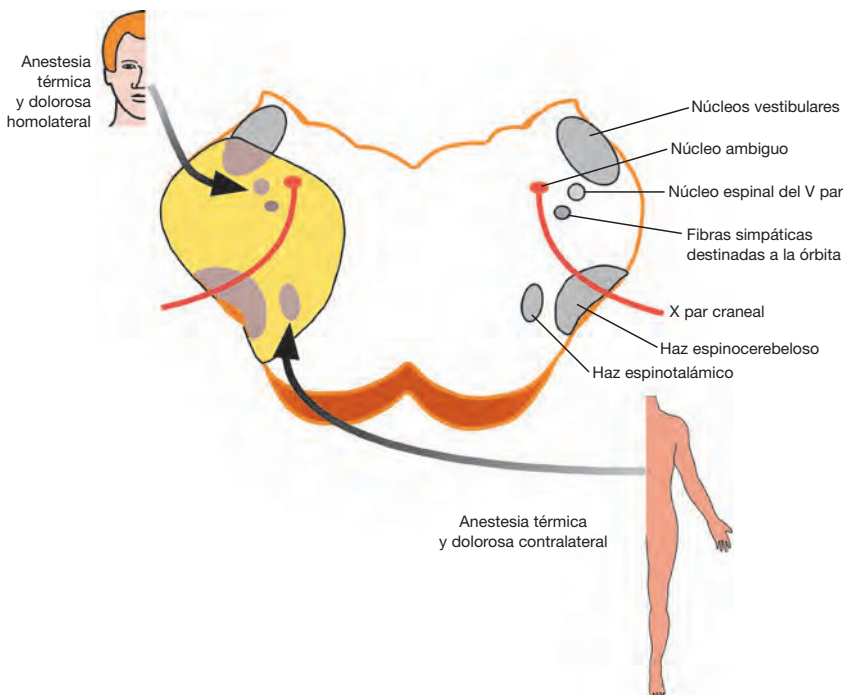


Figura 59-4

Síndrome de Wallenberg. Corte a nivel del bulbo. Las flechas indican la procedencia de los impulsos sensitivos; dentro de la superficie coloreada en amarillo se hallan las estructuras neurológicas lesionadas.

LESIÓN DE LA CÁPSULA INTERNA

Siguiendo el mismo razonamiento expuesto en el epígrafe anterior, la lesión sensitiva en la cápsula interna produce una *pérdida global de la sensibilidad* de distribución *contralateral*; generalmente se asocia con una hemiplejía de ese mismo lado (v. cap. 55).

LESIÓN DE LA CORTEZA SENSITIVA

Su causa suele ser un problema vascular o tumoral. Cursa con anestesia contralateral, cuya localización está relacionada con la distribución somatotópica de la corteza. Pero lo más característico de la lesión cortical sensitiva es una *pérdida contralateral de sensibilidad compleja* en sus diversas formas de expresión (topognosia, discriminación táctil y espacial, grafestesia y estereognosia), presente, sobre todo, cuando se lesiona la corteza parietal del hemisferio no dominante (habitualmente el derecho). La pérdida de la propia imagen corporal determina fenómenos curiosos:

- *Negligencia sensitiva*: es la ignorancia del hemicuerpo contrario a la lesión o de alguna parte del mismo (e incluso del correspondiente entorno espacial), de forma que el paciente prescinde de dichas regiones como si no fueran propias. Si el hemicuerpo ignorado es el izquierdo (que es lo más frecuente), el sujeto negará la existencia de una eventual parálisis de ese lado, hecho que se conoce como *anosognosia* (genéricamente, este término significa incapacidad del paciente para reconocer y admitir un defecto neurológico propio).
- *Extinción sensitiva*: en virtud del fenómeno de negligencia sensitiva, cuando se realiza una estimulación simultánea en regiones corporales simétricas (p. ej., pinchar al mismo tiempo las dos extremidades inferiores) el paciente sólo percibe el estímulo aplicado en el lado sano, ignorando el otro.

La lesión de las neuronas del área sensitiva de cualquiera de los dos hemisferios puede desencadenar crisis epilépticas sensitivas (v. cap. 64).

DOLOR

El dolor es el motivo más frecuente de consulta médica. Constituye una experiencia sensitiva y emocional desagradable, que se asocia o no con una lesión tisular. Esta definición implica:

- Que en el dolor se integran dos componentes: uno puramente sensitivo (nociceptivo), similar en todos los individuos; y otro subjetivo, ejemplarizado por la

respuesta afectiva particular que presenta cada individuo.

- Que el dolor no está necesariamente vinculado a la existencia de una lesión tisular, y puede constituir por sí mismo una enfermedad.

FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

Transducción y transmisión nociceptivas (fig. 59-5 A)

Los estímulos que actúan sobre los receptores del dolor (nociceptores) pueden ser mecánicos (p. ej., distensión de una víscera o punción de la piel), térmicos (quemadura) o químicos. Entre los estímulos químicos, se incluyen mediadores de la inflamación (p. ej., prostaglandinas, leucotrienos, bradicinina), productos derivados de células lesionadas (p. ej., potasio) o acumulados en los tejidos en situaciones de isquemia (p. ej., adenosina). Es interesante destacar que los agentes químicos citados determinan, además, que los receptores del dolor se vuelvan más sensibles a otros tipos de estímulos potencialmente nociceptivos; por ejemplo, en condiciones normales muchos nociceptores de las vísceras responden escasamente a estímulos mecánicos y térmicos, y por eso se denominan receptores silenciosos, y sin embargo su respuesta es muy intensa cuando la víscera se inflama.

A través de un proceso de transducción, el estímulo nociceptivo se transforma en un impulso nervioso, que se transmite por fibras nerviosas delgadas escasamente mielinizadas (fibras A δ) o amielínicas (fibras C). Las fibras que ingresan en la médula espinal forman parte de las raíces espinales posteriores y transmiten el impulso nociceptivo a las neuronas de las astas posteriores; los impulsos generados en nociceptores craneales siguen fundamentalmente la vía del V par; y los impulsos procedentes de las vísceras y de los vasos sanguíneos discurren por fibras del sistema nervioso autónomo. En la médula espinal la transmisión nerviosa tiene lugar gracias a la liberación en la hendidura sináptica de neurotransmisores (sustancia P y glutamato) contenidos en la zona terminal de las fibras nociceptivas, que se unen a receptores específicos localizados en la membrana de las neuronas de las astas posteriores. La conexión entre neuronas de las astas posteriores y de las anteriores da origen a reflejos nociceptivos como, por ejemplo, la retirada de la extremidad al sentir un pinchazo en la misma. Por otra parte, el hecho de que confluyan sobre una misma neurona de las astas posteriores impulsos nociceptivos procedentes de vísceras o vasos y de un determinado dermatoma, y que en la corteza sensitiva sea más habitual recibir e identificar impulsos nociceptivos procedentes de la piel que de las estructuras viscerales o vasculares, es una explicación del *fenómeno del dolor referido* (fig. 59-6), consistente en que el dolor originado en una de esas estructuras profundas se localiza erró-

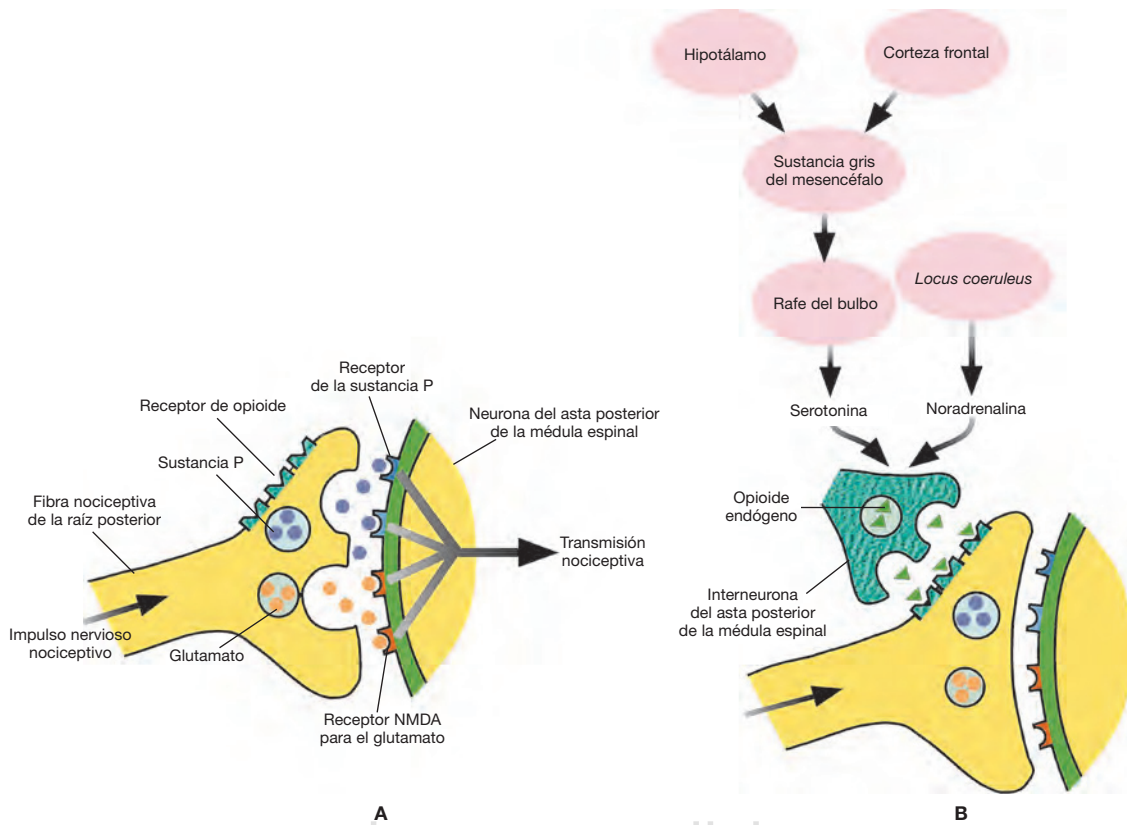


Figura 59-5 Transmisión nociceptiva (A) y su modulación (B). La sustancia P y el glutamato se unen a receptores específicos de neuronas de las astas posteriores de la médula espinal, propiciando la transmisión nociceptiva (A), mientras que los opioides liberados por interneuronas de esa región medular impiden la transmisión. Estas últimas son activadas por descargas procedentes del mesencéfalo, haciendo escala en el rafe del bulbo, y del *locus coeruleus*; a su vez, el mesencéfalo recibe impulsos proyectados desde el hipotálamo y la corteza frontal. NMDA: *N*-metil-*D*-aspartato.

neamente en la superficie cutánea innervada por el mismo segmento medular.

Los impulsos nerviosos nociceptivos medulares siguen por la vía espinotalámica hasta el tálamo, y desde ahí se proyectan al área sensitiva cortical. Los haces espinotalámicos incorporan fibras A δ , conductoras del dolor de características precisas y bien localizado (*dolor epicrítico*), mientras que las fibras C son el componente fundamental del haz paleoespinotalámico (más antiguo desde el punto de vista filogenético que el haz espinotalámico) y conducen un tipo de dolor cualitativamente más impreciso y peor localizado (*dolor protopático*), acompañado a menudo de un componente emocional y vegetativo importante, cuya base anatómica son las conexiones del haz paleoespinotalámico con el sistema límbico, la corteza frontal y centros del sistema nervioso autónomo (hipotálamo).

Mecanismos de modulación (fig. 59-5 B)

Aunque el umbral para la estimulación de los receptores nociceptivos sea teóricamente el mismo en todos

los individuos, la sensación dolorosa resultante varía. Este fenómeno se explica, en parte, por la intervención de complejos mecanismos moduladores que actúan sobre la neurotransmisión de impulsos nociceptivos en la sinapsis de las astas posteriores de la médula espinal. En esa región medular existen interneuronas ricas en opioides endógenos (encefalina y otros) que se liberan cuando son estimuladas, lo cual, como se muestra en la figura 59-5 B, bloquea la salida a la hendidura sináptica de los neurotransmisores fisiológicos del dolor (de forma gráfica, se dice que «cierran el paso» al sistema nervioso central de los impulsos nociceptivos).

Las **interneuronas medulares inhibitoras de la transmisión nociceptiva** se activan por impulsos nerviosos que descargan sobre ellas procedentes de:

- *Fibras no nociceptivas de las raíces espinales posteriores.*
- *Centros nerviosos superiores:* neuronas de la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo generan impulsos que se transmiten a otras neuronas situadas en el núcleo magno del rafe bulbar, y sus axo-

nes los conducen hasta las astas posteriores de la médula espinal, donde se libera serotonina, que actúa como neurotransmisor. A su vez, las neuronas mesencefálicas pueden ser activadas por descargas procedentes del hipotálamo y de la corteza frontal. Otro sistema modulador procede del *locus coeruleus* de la protuberancia, siendo la noradrenalina el neurotransmisor implicado. La relativa analgesia observada en situaciones de estrés (p. ej., traumas graves con una escasa respuesta dolorosa) tiene su base en los mecanismos citados. Además de intervenir en la modulación nociceptiva medular, los mecanismos moduladores troncoencefálicos también influyen sobre impulsos nociceptivos procedentes del cráneo y conducidos por el V par craneal.

Junto con los sistemas moduladores de signo negativo, existen **influencias facilitadoras de la transmisión nociceptiva**, que proceden directamente del rafe bulbar.

TIPOS DE DOLOR

Se distinguen dolor de tipo somático, de tipo visceral y neuropático. El **dolor de tipo somático** lo desencadenan estímulos químicos (p. ej., sustancias acumuladas en tejidos isquémicos o mediadores de la inflamación), mecánicos y térmicos, que actúan sobre nociceptores de la piel, tejido conjuntivo, estructuras del aparato locomotor, hoja parietal de las serosas y determinadas zonas de la duramadre. El dolor de tipo somático suele tener una localización precisa en la región afectada (*dolor epicrítico*), es continuo y aumenta su intensidad al ejercer presión sobre las estructuras lesionadas (p. ej., cuando se palpa sobre la zona de pared abdominal correspondiente a la región peritoneal afectada) y al desplazarlas, por lo que el enfermo tiende a permanecer inmóvil. La misma causa que produce el dolor también puede desencadenar reflejos nociceptivos que determinan la contracción de determinados músculos (p. ej., los de la pared abdominal cuando se inflama el peritoneo, o la musculatura del raquis en la inflamación meníngea).

El **dolor de tipo visceral** está provocado por la estimulación de receptores nociceptivos localizados en las vísceras (los estimulan la distensión o el espasmo viscerales y sustancias producidas en la isquemia y en la inflamación), en la cápsula que las envuelve (p. ej., distensión de la cápsula de Glisson) o en la pared de los vasos (se estimulan con la distensión). El dolor visceral, que puede ser continuo o intermitente, tiene una localización menos precisa que el de tipo somático (*dolor protopático*); por ejemplo, si se ha originado en los nociceptores de vísceras abdominales, el dolor se localiza en la línea media del abdomen. Es posible que el enfer-

mo refiera el dolor, además, en una región cutánea diferente a la que correspondería a la víscera o vasos sanguíneos afectados (*dolor referido*) (p. ej., región del omóplato y hombro derechos en el cólico biliar), como si se hubiese irradiado hacia allí desde el punto original, por lo también se le denomina *dolor «irradiado»* (fig. 59-6). El dolor visceral se acompaña de manifestaciones vegetativas y afectivas.

El **dolor neuropático** es una consecuencia de la lesión de los propios receptores nociceptivos, de los nervios periféricos o, más infrecuentemente, de las vías y neuronas sensitivas centrales. Se trata de un dolor muy intenso, acompañado de parestesias e incluso alodinia e hiperpatía, que se percibe en las áreas corporales cuya sensibilidad depende de las estructuras dañadas. Como ya se indicó al estudiar las manifestaciones irritativas de los síndromes sensitivos, es posible que la interrupción de la transmisión de los impulsos sea lo que propicie una hiperactividad espontánea en determinadas zonas de la vía afectada (hiperexcitabilidad por denervación), y con ello la aparición de dolor.

De acuerdo con la duración del dolor, se distingue el agudo y el crónico. El **dolor agudo** es un síntoma que acompaña a una lesión tisular aguda y su intensidad y duración se correlacionan con las características de

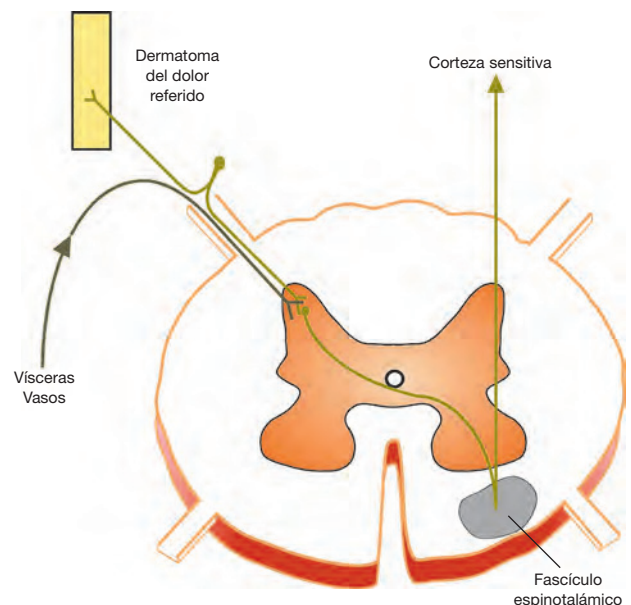


Figura 59-6

Mecanismo del dolor referido. Al confluir sobre la misma neurona de las astas posteriores los impulsos nociceptivos procedentes de vísceras o vasos y de un determinado dermatoma, el dolor originado en una de esas estructuras profundas se localiza erróneamente en la superficie cutánea inervada por ese segmento medular, ya que la corteza sensitiva está más habituada a recibir e interpretar impulsos nociceptivos procedentes de la piel que de las estructuras viscerales o vasculares.

ella; se asocia una reacción vegetativa intensa. El **dolor crónico**, obviamente, se vincula a una enfermedad de curso prolongado. Sin embargo, a menudo persiste aunque desaparezca la patología que lo originó; e incluso, es posible que el dolor crónico nunca se haya asociado con una enfermedad orgánica (el paradigma son algunos casos de dolor de espalda); en estas dos últimas circunstancias el dolor ya no es sólo un mero síntoma, sino que se erige en enfermedad y suele estar asociado con trastornos psíquicos diversos (p. ej., depresión, ansiedad).

Las características particulares del dolor en situaciones patológicas concretas se estudian en los correspondientes capítulos de este texto.

PATOLOGÍA DE LOS SISTEMAS SENSORIALES

OLFATO

La **exploración** del olfato se realiza utilizando, por ejemplo, café, limón o canela. Las manifestaciones habituales de la patología olfativa son:

- **Anosmia:** es la pérdida del sentido del olfato; constituye el síntoma más común y, a menudo, se acompaña de una pérdida del sentido del gusto, ya que la integridad del olfato es importante para identificar los sabores. La anosmia puede ser debida a lesiones de la mucosa nasal (inflamación), donde asientan receptores del olfato, o bien de las vías olfatorias (p. ej., tumores); en el síndrome de Kallmann, de origen genético, se asocian anosmia e hipogonadismo terciario (v. cap. 44).
- **Parosmia o disosmia:** es la percepción errónea de olores y se observa, por ejemplo, en pacientes con depresión.
- **Alucinación olfatoria:** es la percepción de olores inexistentes en el entorno del individuo; constituye el dato clínico característico de una crisis epiléptica originada en el *uncus* del lóbulo temporal (*crisis uncinada*), ubicación de la corteza olfatoria.

GUSTO

La **exploración** del gusto se lleva a cabo colocando sobre la lengua sustancias con determinados sabores y comprobando si el paciente los identifica. Las alteraciones del sentido del gusto son:

- **Ageusia o hipogeusia** (falta del sentido del gusto): es el síntoma más frecuente de la patología gustativa; puede ser secundaria a anosmia y, a veces, específica para un sabor primario concreto (salado, dulce, amargo y ácido). Son causas habituales de ageusia el tabaquismo, las infecciones bucales (en ambos casos

se afectan las papilas gustativas, que contienen los receptores del gusto) y la parálisis facial periférica (lesión del nervio cuerda del tímpano, que transmite impulsos gustativos).

- **Disgeusia:** es una percepción errónea de sabores, en particular el sabor persistentemente metálico; muchos fármacos causan disgeusia porque alteran las características de la saliva que baña los receptores linguales del gusto.
- **Alucinación gustativa:** se presenta en crisis epilépticas originadas en la corteza parietal y, a veces, también en el contexto de una crisis uncinada.

VISTA

La **exploración** de la función visual se concreta en el examen de la agudeza visual, de los campos visuales (*campimetría*) y del *fondo de ojo*. El análisis de los potenciales de acción evocados por estímulos visuales permite detectar lesiones subclínicas de las vías ópticas.

Las manifestaciones de la patología del sistema visual son diferentes dependiendo del nivel de la lesión (fig. 59-7):

- **Lesiones de la retina** (fig. 59-7 A) **o del nervio óptico** (fig. 59-7 B): las producen causas diversas (trastorno vascular, infección, tóxicos, enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple, etc.), y se manifiestan, en el lado afectado, por una disminución de la visión, una ausencia de la misma (*amaurosis* o ceguera) o un déficit visual en una zona circunscrita del campo visual (*escotoma*).
- **Lesión del quiasma óptico** (fig. 59-7 C): es la consecuencia de su compresión por tumores adyacentes, generalmente hipofisarios. La manifestación es una *hemianopsia bitemporal*, es decir, la pérdida de la visión de los dos campos visuales temporales.
- **Lesiones retroquiasmáticas** (fig. 59-7 D, E, F): son debidas a problemas vasculares o tumorales localizados en los lóbulos cerebrales por los que discurre la vía óptica. En todos los casos la manifestación es una *hemianopsia homónima contralateral*; es decir, que afecta a la mitad izquierda de ambos campos visuales cuando la lesión se localiza en el hemisferio derecho, y a los hemicampos derechos si la lesión es del hemisferio izquierdo. Dada la separación que presentan las fibras en las radiaciones ópticas, la lesión de estas estructuras suele ocasionar, más que una hemianopsia, una pérdida de la porción superior o inferior del hemicampo (*cuadrantanopsia*). Los trastornos de la corteza visual se acompañan de *alucinaciones visuales*, y si son bilaterales producen *ceguera con anosognosia visual*, que es un tipo de anosognosia en la que el enfermo no es consciente de su pérdida.

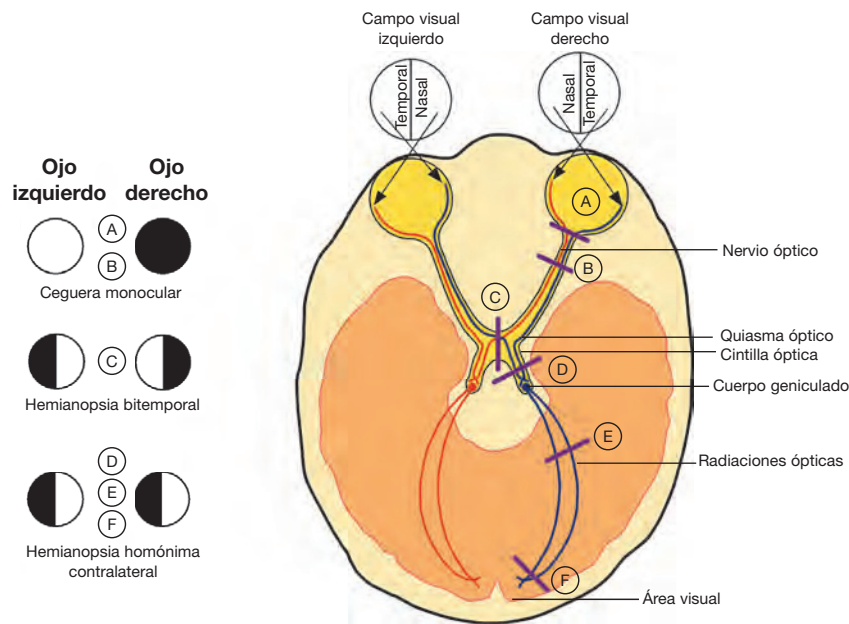


Figura 59-7

Vías ópticas, posibles lesiones y defectos del campo visual. La energía fotónica de la luz genera potenciales de acción y, por tanto, impulsos nerviosos en los conos y bastones de la retina; los estímulos procedentes del hemicampo visual temporal se proyectan sobre la mitad nasal de la retina, y los del hemicampo visual nasal lo hacen sobre la mitad temporal. Los impulsos nerviosos generados en los receptores se transmiten a células ganglionares de la retina, cuyos axones confluyen en la papila óptica, donde se recubren de mielina y constituyen el nervio óptico. Los nervios ópticos de ambos lados confluyen en el quiasma óptico, donde las fibras de las hemirretinas nasales se cruzan y se unen a las de las hemirretinas temporales para formar las cintillas ópticas. Algunas fibras de las cintillas ópticas siguen hasta los tubérculos cuadrigéminos del mesencéfalo, interviniendo en los reflejos pupilares; el resto hace escala en los cuerpos geniculados laterales del tálamo. Los axones de estas neuronas talámicas forman las radiaciones ópticas, que atraviesan los lóbulos parietal y temporal hasta acceder, finalmente, al área visual (área 17 del lóbulo visual) y a regiones vecinas que configuran la corteza visual asociativa.

A: lesión de la retina; B: lesión del nervio óptico; C: lesión del quiasma óptico; D, E, F: lesiones retroquiasmáticas.

da de visión (este cuadro clínico también recibe el nombre de síndrome de Anton).

AUDICIÓN

La **exploración** de la función auditiva puede realizarse simplemente evaluando el umbral para la audición de la voz cuchicheada. La *prueba de Rinne* consiste en comparar en cada oído la transmisión aérea (sucesivamente a través del conducto auditivo externo, la membrana del tímpano y la cadena de huesecillos del oído) y ósea (conducción directa desde la calota hasta los huesecillos del oído) de las ondas sonoras; para ello se aplica un diapasón vibrando primero sobre la apófisis mastoides y luego delante del conducto auditivo externo. En la *prueba de Weber* se valora la transmisión ósea en ambos oídos: el diapasón se coloca en el centro de la cabeza o de la frente, comprobando dónde percibe el paciente el sonido producido por las vibraciones (lo normal es que sea en la línea media). Otros procedimientos de examen más especializados son, por ejemplo, la audiometría (medición del umbral de audición a diversas frecuencias) o el análisis de potenciales evocados por estímulos auditivos.

Las manifestaciones de la patología del sistema auditivo son los **acufenos** (percepción de sonidos en ausencia de una causa externa que los produzca) y el defecto de audición (**hipoacusia o sordera**), en sus diversas formas de expresarse:

- **Sordera de conducción** o de transmisión: sus causas más frecuentes son el bloqueo del conducto auditivo externo por un tapón de cerumen o la otitis media. En este tipo de sordera se reduce la conducción aérea de los sonidos y aumenta relativamente la conducción ósea. Así, al realizar la prueba de Rinne el paciente percibe mejor el sonido cuando el diapasón se coloca en la apófisis mastoides. En la prueba de Weber la localización del sonido se lateraliza al lado afectado.
- **Sordera de percepción** o neurosensorial: es debida a una lesión del órgano coclear de Corti (se produce una defectuosa activación de sus células por los movimientos de perilinfa provocados por la onda sonora) o del nervio coclear, constituyente del VIII par craneal (supone un defecto de transmisión de impulsos auditivos hasta los núcleos cocleares bulbares); entre sus causas, destacan ciertas sorderas

hereditarias, la otitis interna, los tumores del nervio coclear (neurinomas) o la toxicidad de determinados medicamentos. En este tipo de sordera se altera tanto la conducción aérea como la ósea.

- **Sordera central:** generalmente es la consecuencia de una lesión (isquémica, desmielinizante) que

afecta a los núcleos cocleares del bulbo o a la vía auditiva que asciende hasta la corteza. Las lesiones de la corteza auditiva (áreas 41 y 42 del lóbulo temporal) sólo producen sordera cuando se afectan ambos lados, ya que la audición tiene una representación bilateral.

PUNTOS CLAVE

- Las sensibilidades térmica, táctil y dolorosa son modalidades de sensibilidad superficial; la cinestesia y la palestesia son formas de sensibilidad profunda o propioceptiva. Los haces espinotalámicos conducen la sensibilidad térmica, dolorosa y, en parte, la táctil; el sistema lemniscal conduce la palestesia, la cinestesia y, en parte, la sensibilidad táctil. La sensibilidad de la cabeza es, fundamentalmente, competencia del V par craneal.
- La discriminación táctil y espacial, la topognosia, la grafestesia y la estereognosia son formas de sensibilidad compleja, vinculada a la integridad de la corteza sensitiva.
- Las parestesias, hiperestesia, alodinia e hiperpatía son manifestaciones irritativas de los síndromes sensitivos, mientras que la hipoestesia o anestesia son manifestaciones deficitarias de los mismos.
- La lesión de las raíces espinales posteriores cursa con manifestaciones irritativas y deficitarias de distribución metamérica, e hipotonía e hiporreflexia muscular.
- El síndrome cordonal posterior (lesión de los haces de Goll y de Burdach) cursa con ataxia y pérdida de la cinestesia y la palestesia de distribución homolateral y funicular.
- El síndrome periependimario consiste en anestesia térmica y dolorosa de distribución metamérica y bilateral, conservándose la sensibilidad táctil (disociación siringomiélica).
- La lesión de las vías sensitivas en el bulbo produce anestesia térmica y dolorosa de la hemicara homolateral y del hemicuerpo contralateral. La lesión de las vías sensitivas en el tálamo o en la cápsula interna determina una pérdida global de la sensibilidad de la hemicara y hemicuerpo contralaterales; en el tálamo se acompaña de hiperpatía.
- Es característico de la lesión de la corteza sensitiva una pérdida contralateral de la sensibilidad compleja.
- El dolor de tipo somático se desencadena por estímulos de los nociceptores de la piel, tejido conjuntivo, aparato locomotor, serosas y meninges; el dolor de tipo visceral surge por la estimulación de nociceptores de las vísceras y de los vasos sanguíneos; el dolor neuropático es consecuencia de una lesión de los propios nociceptores y de las estructuras nerviosas que transmiten los impulsos nociceptivos.
- Anosmia: pérdida del olfato. Parosmia o disosmia: percepción errónea de olores. Hipogeusia o ageusia: falta del sentido del gusto. Disgeusia: percepción errónea de sabores. Las alucinaciones olfatorias o gustativas son signos de epilepsia.
- La lesión de la retina o del nervio óptico se traduce por disminución de la visión, amaurosis (ceguera) o escotoma en el lado afectado. La lesión del quiasma óptico determina una hemiapnosia bitemporal. La lesión de las estructuras retroquiasmáticas da lugar a hemianopsia homónima contralateral. La lesión de la corteza visual se manifiesta por alucinaciones visuales, y si es bilateral cursa con ceguera y anosognosia visual (el enfermo no es consciente de su pérdida de visión).
- Acufenos: percepción de sonidos sin una causa externa que los produzca.

PATOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

MÉTODOS DE EXPLORACIÓN

DISAUTONOMÍAS

Manifestaciones

MÉTODOS DE EXPLORACIÓN

El sistema nervioso autónomo o vegetativo, cuya organización anatómica y funcional se representa en la figura 60-1, interviene de forma automática en la regulación de las funciones cardiocirculatoria, pupilar, sudomotora, digestiva, sexual, etc.

Los métodos de exploración más habituales son los que valoran la **función cardiocirculatoria**, en particular el *reflejo barorreceptor* (fig. 60-2), analizando las modificaciones de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial producidas, por ejemplo, al pasar del decúbito a la bipedestación, al realizar una maniobra de Valsalva (espiración forzada contra resistencia, durante 10-15 s) o tras varias respiraciones profundas.

La función pupilar se concreta generalmente en la valoración del tamaño de las pupilas y de los reflejos pupilares (fig. 60-3):

- **Reflejo fotomotor:** al dirigir un haz de luz hacia un ojo se produce una miosis de ambas pupilas; la miosis de la pupila del ojo estimulado constituye el reflejo fotomotor directo, y la de la pupila del lado contrario recibe el nombre de reflejo fotomotor consensual.
- **Reflejo de acomodación:** es la contracción pupilar bilateral que se produce cuando, después de dirigir la mirada hacia un objeto lejano, se fija la vista en otro más próximo (p. ej., un dedo del explorador delante de los ojos del paciente).

Para el estudio de la **función sudomotora**, los test más específicos son el del reflejo axónico sudomotor y el de

sudación termorreguladora, que valoran la producción de sudor tras aplicar diversos estímulos.

Las pruebas para el estudio de la motilidad digestiva se refieren en los capítulos 12 y 13. También se dispone de métodos para evaluar los mecanismos de la micción o de la erección.

DISAUTONOMÍAS

Los trastornos del sistema nervioso autónomo, también conocidos como disautonomías, se traducen por un exceso o un defecto funcional de las estructuras receptoras de las influencias vegetativas. La disfunción autónoma puede presentarse de forma aislada o combinada con otras alteraciones neurológicas:

- **Disautonomía pura:** la causa más frecuente de insuficiencia del sistema autónomo es el uso de fármacos bloqueantes de los receptores colinérgicos o adrenérgicos, y la situación más común de función autónoma excesiva es la ansiedad. Entre las enfermedades específicas del sistema nervioso autónomo, el paradigma es el *fallo autónomo puro*, debido a una depleción neuronal de los ganglios autónomos; corresponde a lo que antiguamente se conocía como hipotensión ortostática idiopática, denominación incorrecta ya que el trastorno no se limita a un fallo de la función cardiocirculatoria.
- **Disautonomía en el contexto de una neuropatía periférica:** está presente cuando se lesionan preferentemente las fibras posganglionares (fibras delgadas amielínicas o fibras C) de los nervios periféricos, como es el caso, por ejemplo, de las neuropatías asociadas con diabetes mellitus, alcoholismo o porfiria, así como en la polineuritis idiopática aguda (síndrome de Guillain-Barré).
- **Enfermedades del sistema nervioso central que cursan con disautonomía:** se incluyen, por ejemplo, las lesiones de la médula espinal y los trastornos dege-

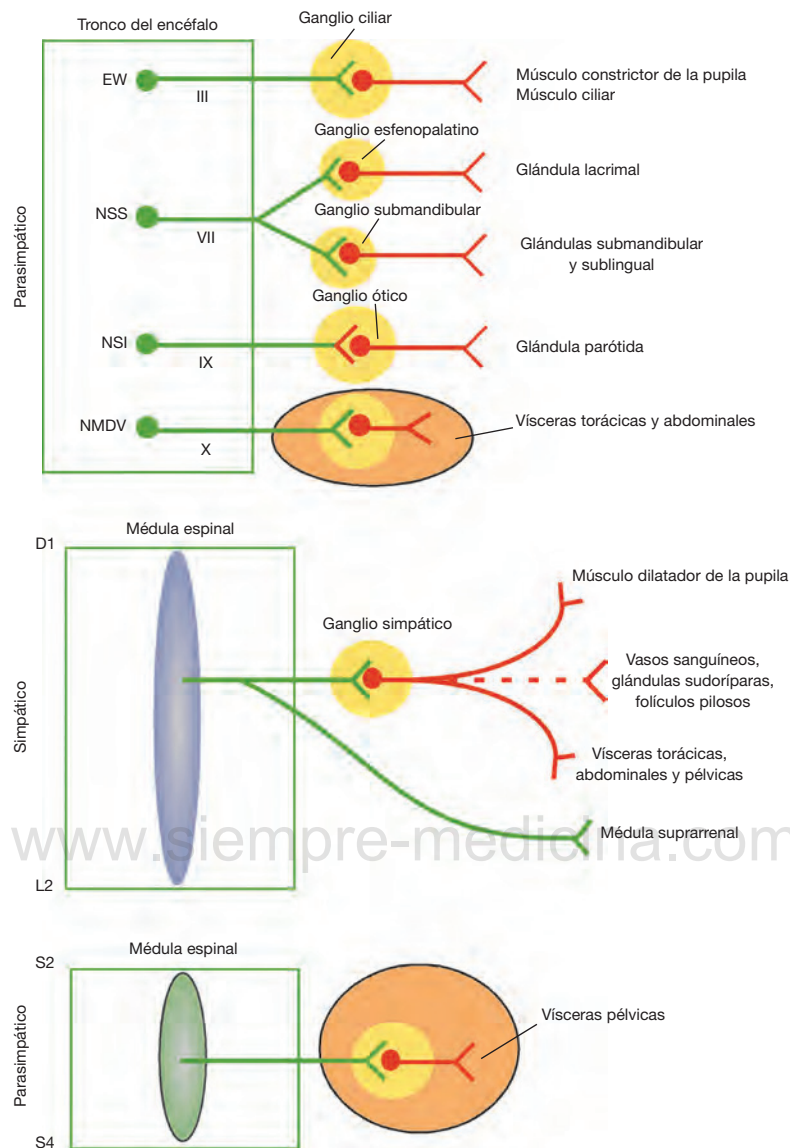


Figura 60-1

Organización del sistema nervioso autónomo. El sistema nervioso autónomo se subdivide en sistema nervioso simpático y parasimpático, con sus correspondientes centros autonómicos y fibras nerviosas eferentes (preganglionares [en verde] y posganglionares [en rojo]) y aferentes. Las neuronas simpáticas ocupan el asta intermediolateral de los segmentos medulares D1-L2; las neuronas parasimpáticas se localizan en el asta intermediolateral de los segmentos S2-S4 y en el tronco del encéfalo, donde forman los núcleos de Edinger-Westphal (EW), salivar superior (NSS) e inferior (NSI) y motor dorsal del vago (NMDV). Las fibras eferentes preganglionares simpáticas salen de la médula espinal incluidas en las raíces espinales anteriores, se incorporan al nervio raquídeo y posteriormente lo abandonan, formando los ramos comunicantes blancos que establecen sinapsis con neuronas de los ganglios simpáticos tanto paravertebrales (cervicales [superior, medio e inferior o estrellado] o dorsolumbares) como prevertebrales (ganglios celíaco, mesentérico superior e inferior). Los axones de estas neuronas ganglionares son las fibras posganglionares simpáticas (fibras delgadas y amielínicas, o fibras C), una parte de las cuales forma los ramos comunicantes blancos (línea roja de puntos), que se incorporan al nervio periférico e inervan los vasos sanguíneos, las glándulas sudoríparas y los folículos pilosos, y el resto de fibras inerva las vísceras y la pupila; la médula suprarrenal recibe innervación directa de las fibras preganglionares simpáticas.

Las fibras eferentes preganglionares parasimpáticas se incorporan a los pares craneales III, VII, IX y X y a los nervios sacros, estableciendo posteriormente sinapsis con las neuronas de los ganglios parasimpáticos ubicados en el propio órgano diana (vísceras inervadas por el X par o por los nervios sacros) o constituyentes de los ganglios ciliar, esfenopalatino, submandibular y ótico; desde ahí surgen las fibras posganglionares parasimpáticas que inervan las estructuras indicadas en la figura. Las fibras nerviosas preganglionares simpáticas y parasimpáticas utilizan acetilcolina como neurotransmisor; las posganglionares parasimpáticas y las simpáticas que inervan las glándulas sudoríparas también son colinérgicas, mientras que para el resto de fibras posganglionares simpáticas el neurotransmisor es la noradrenalina.

Las fibras aferentes (no representadas en la figura) provienen en su mayor parte de las vísceras; ingresan en la médula espinal con las raíces posteriores y pueden descargarse sobre las neuronas de las astas intermediolaterales, conectando en ese punto con la vía eferente y estableciéndose así arcos reflejos autónomos, o bien pueden ascender con los haces espinotálámicos, que conducen los impulsos nociceptivos viscerales. El hipotálamo ocupa un lugar preferente en la regulación del sistema nervioso autónomo; en líneas generales, la región anterior del hipotálamo regula la actividad parasimpática, y la posterior la simpática; ambas influyen sobre la actividad hipofisaria.

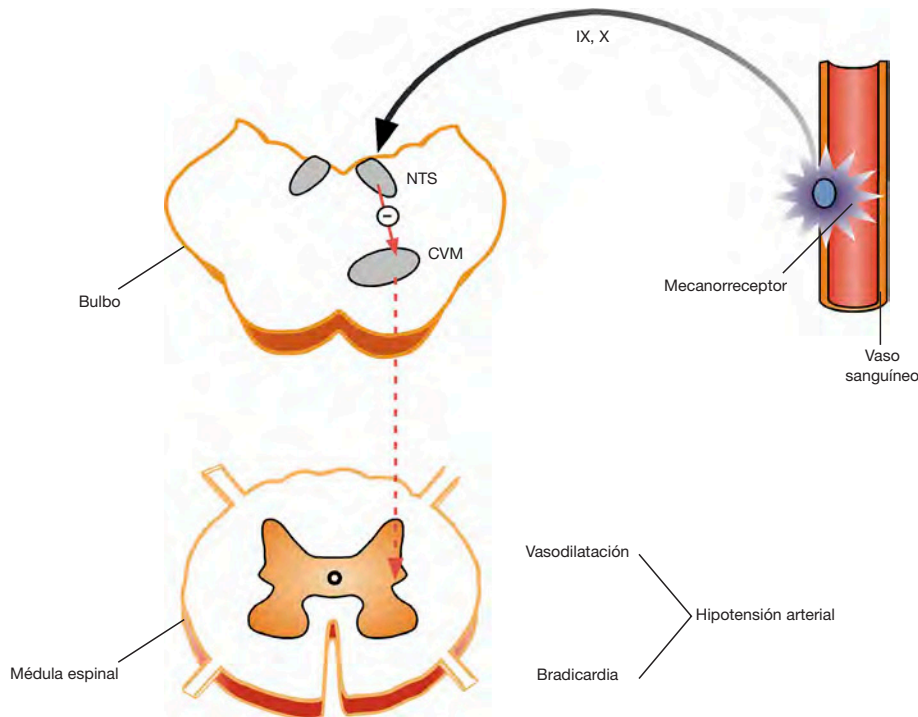


Figura 60-2 Representación simplificada del reflejo barorreceptor. El estiramiento de la pared vascular estimula mecanorreceptores del seno carotídeo y del cayado aórtico (barorreceptores de alta presión), generando en ellos impulsos nerviosos que se transmiten por fibras sensitivas pertenecientes a los pares craneales IX y X y se descargan sobre neuronas del núcleo del tracto solitario (NTS); desde ahí surgen impulsos inhibidores del centro vasomotor (CVM) y, por consiguiente, también de las neuronas simpáticas medulares que inervan el corazón y los vasos. El resultado final es una vasodilatación (respuesta vasodepresora) y bradicardia (respuesta cardioinhibidora), con el consiguiente descenso de la presión arterial. A la inversa, cuando desciende la repleción arterial (p. ej., al acumularse la sangre en el territorio venoso por el paso del decúbito al ortostatismo) los barorreceptores dejan de emitir impulsos inhibidores del CVM, y la activación simpática consiguiente se traduce, entre otras consecuencias, por vasoconstricción e incremento de la frecuencia cardíaca.

nerativos que afectan eventualmente a centros o vías autónomas, como ocurre en la enfermedad de Parkinson o en la llamada atrofia multisistémica (anteriormente denominada síndrome de Shy-Drager).

MANIFESTACIONES

Las más frecuentes son hipotensión arterial ortostática y alteraciones de la sudación; otras posibles formas de expresarse la patología del sistema nervioso autónomo son trastornos pupilares, de la micción, disfunciones sexuales, alteraciones de la motilidad digestiva, crisis hipertensiva, taquicardia y cambios de la producción de saliva, ya sea por exceso (sialorrea) o por defecto (xerostomía).

Hipotensión arterial ortostática

Es la manifestación más incapacitante de las disautonomías. Se define como la presencia, dentro de los 3 min de adoptar el ortostatismo, de un descenso de la presión arterial sistólica de al menos 20 mmHg, y una reducción de la presión arterial diastólica de al menos

10 mmHg. En el contexto de las disautonomías, la hipotensión ortostática traduce un defecto del reflejo barorreceptor (fig. 60-2); la defectuosa respuesta simpática al adoptar la postura erecta condiciona una falta de taquicardia compensadora. La hipotensión ortostática puede determinar una isquemia encefálica difusa al pasar del decúbito al ortostatismo, que se manifiesta por visión borrosa, mareo e incluso síncope.

Cambios de la sudación

La producción de sudor depende de vías que parten del centro termorregulador hipotalámico y controlan neuronas simpáticas medulares con fibras posganglionares sudomotoras colinérgicas (v. fig. 60-1). Aunque existe una notable variabilidad individual en cuanto a la intensidad de la secreción de sudor, en las disautonomías puede presentarse una producción inadecuada de sudor, ya sea por defecto (**anhidrosis**) o por exceso (**hiperhidrosis**). Los trastornos de la sudación pueden ser segmentarios, como la hiperhidrosis palmoplantar idiopática. La anhidrosis generalizada supone la pérdida de uno de los mecanismos más

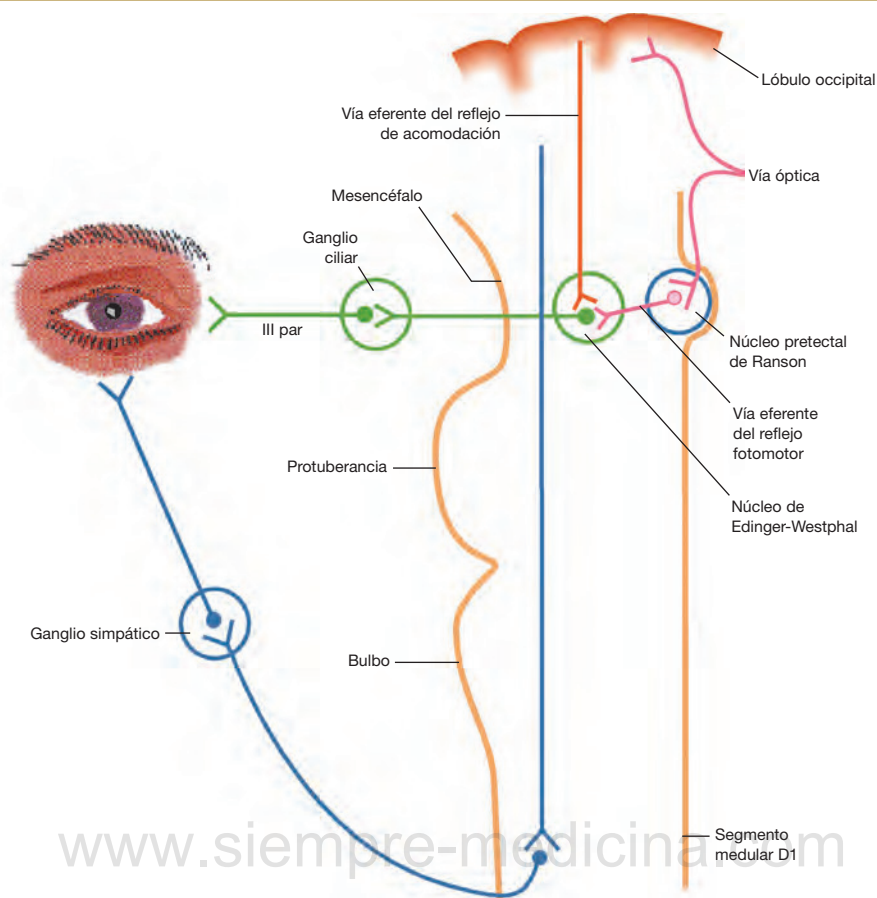


Figura 60-3 Inervación de la pupila y reflejos pupilares. La vía simpática (en azul), de procedencia hipotálmica, activa las neuronas de las astas intermediolaterales de la médula espinal (centro cilioespinal de Budge, localizado en D1), cuyos impulsos hacen escala en el ganglio simpático cervical superior; desde ahí surgen fibras posganglionares dirigidas al músculo dilatador de la pupila, produciendo midriasis, y algunas inervan el músculo de Müller (una parte del músculo elevador del párpado superior). La vía parasimpática (en verde) se inicia en el núcleo mesencefálico de Edinger-Westphal; las fibras se incorporan al III par craneal y establecen sinapsis en el ganglio ciliar, desde donde surgen fibras posganglionares hacia el músculo constrictor de la pupila, produciendo miosis. La vía aferente del reflejo fotomotor comienza en la retina, sigue las vías ópticas y establece sinapsis en el núcleo pretectal de Ranson, desde el cual emanan impulsos eferentes hacia el núcleo de Edinger-Westphal tanto homolateral como contralateral (base anatómica del reflejo fotomotor consensual), y desde él se sigue la vía parasimpática, produciendo miosis. La vertiente aferente del reflejo de acomodación es la vía óptica, hasta llegar a la corteza occipital, donde se inicia la vía eferente, constituida por fibras que se dirigen al núcleo de Edinger-Westphal, y siguen el mismo camino del reflejo fotomotor.

eficaces de termólisis, lo que predispone al golpe de calor (v. cap. 8).

Modificaciones pupilares

En condiciones normales, el tamaño de las dos pupilas es similar (isocoria), al existir un equilibrio entre la inervación simpática, que tiende a dilatarlas, y la parasimpática, que las contrae (fig. 60-3). Se denomina *anisocoria* la desigualdad del tamaño pupilar (cierto grado de anisocoria es fisiológico); *miosis* significa contracción de la pupila, y *midriasis* es el término utilizado para designar la dilatación pupilar. Las alteraciones del tamaño de las pupilas se acompañan a menudo de trastornos de los reflejos pupilares, fotomotor y de acomoda-

dación (fig. 60-3). En la práctica clínica, las más significativas son las siguientes:

- **Miosis unilateral:** lo típico es que sea uno de los componentes del *síndrome de Bernard-Horner*, cuya causa es la lesión unilateral de la vía simpática que inerva la pupila. La tríada característica del síndrome es: a) *miosis*; b) *ptosis palpebral* (caída del párpado superior) por falta de inervación simpática del músculo de Müller, y c) *enftalmos* (hundimiento del ojo en la órbita), que probablemente es un signo ilusorio propiciado por el estrechamiento de la hendidura palpebral que determina la ptosis palpebral. A los datos anteriores puede asociarse anhidrosis en la hemicara correspondiente al ojo afectado. La ani-

socoria se hace más patente en la oscuridad porque en esas condiciones sólo se dilata la pupila cuya inervación simpática está conservada. Los reflejos pupilares están presentes, dado que la vía parasimpática se mantiene indemne.

- **Miosis bilateral:** además de ser un efecto de determinadas sustancias (p. ej., opiáceos), se produce miosis bilateral cuando *se lesionan las vías simpáticas dirigidas a ambos ojos* (p. ej., en lesiones supratentoriales que afectan al hipotálamo; v. fig. 64-5 A). Los reflejos pupilares se conservan porque no está afectada la vía parasimpática.

La llamada «*pupila de Argyll-Robertson*» es un trastorno caracterizado por la existencia de pupilas mióticas y de contorno irregular, carentes de reflejo fotomotor pero que conservan el reflejo de acomodación. Es una forma de expresión clínica de la sífilis del sistema nervioso central, por lo que suele asociarse con tabes dorsal; se desconoce la localización exacta de la lesión neurológica, aunque es posible que afecte al núcleo pretectal de Ranson, lo que explicaría la conservación del reflejo de la acomodación, ya que dicha región no interviene en el mismo.

- **Midriasis unilateral:** traduce la *interrupción de la correspondiente vía parasimpática* de inervación pupilar, por lo que, además de midriasis, se constata una alteración de los reflejos fotomotor y de acomodación en el ojo afectado. Una causa relevante de midriasis unilateral es la compresión del III por una hernia transtentorial lateral, o del *uncus* (v. fig. 64-5 B).

Una situación de escasa trascendencia clínica es el *síndrome de Adie*, más frecuente en mujeres jóvenes, consistente en una dilatación de la pupila, habitualmente unilateral, acompañada de disminución o abolición del reflejo fotomotor; al explorar la acomodación la pupila reduce su tamaño lentamente y, lo que es característico, la contracción persiste aunque cese el estímulo luminoso (pupila tónica).

- **Midriasis bilateral:** además de producirla determinados medicamentos (p. ej., atropina, anfetaminas) o tóxicos (p. ej., cocaína), la midriasis bilateral es la consecuencia de lesiones del mesencéfalo en las que *se afectan ambas vías parasimpáticas* (en concreto, los núcleos de Edinger-Westphal de ambos lados), por ejemplo, al ser comprimidas por una hernia transtentorial central (v. fig. 64-5 C); evidentemente, las dos pupilas carecerán de reacción a la luz y a la acomodación.

Trastornos de la micción

Los trastornos de la micción en las disautonomías se engloban bajo el término genérico de **vejiga neurógena**, concepto que incluye las modificaciones de la evacuación miccional debidas a una alteración de cualquiera

de los elementos que intervienen en el reflejo miccional (fig. 60-4). Se distinguen dos tipos de vejiga neurógena: flácida y espástica.

La **vejiga flácida** se caracteriza porque el reflejo miccional no se desencadena aunque se alcance el grado de distensión necesario para ello. El trastorno del reflejo puede ser debido a una lesión de sus vías aferentes sensitivas o eferentes parasimpáticas motoras (p. ej., lesiones de la cola de caballo y de los nervios pélvicos) o del centro medular sacro correspondiente (p. ej., patología del cono medular) (fig. 60-4 A). Asimismo, las lesiones de la médula espinal situadas por encima de dicho centro medular se acompañan inicialmente (fase de shock espinal) de una pérdida de la actividad refleja autónoma (fig. 60-4 B). Las manifestaciones de la vejiga flácida son las siguientes:

- **Retención urinaria.**
- **Incontinencia urinaria** (incapacidad para retener la orina en la vejiga) *por rebosamiento:* se presenta cuando el volumen de orina retenida en la vejiga es muy importante, ya que en esas condiciones la elevación de la presión intravesical propicia el paso de contenido vesical hacia la uretra, lo que provoca la emisión involuntaria de una pequeña cantidad de orina.
- La percepción del deseo miccional únicamente se mantiene cuando las vías sensitivas procedentes de la vejiga están intactas.

En la **vejiga espástica** el reflejo miccional carece de influencias inhibitorias del mismo procedentes de los centros superiores de control, manteniéndose intactas las estructuras medulares y nerviosas periféricas que intervienen en el propio acto reflejo. Se instaura así un estado de hiperactividad autónoma refleja, de tal forma que el músculo detrusor se contrae aun con pequeños volúmenes de orina. Las causas de vejiga espástica son las lesiones medulares ya citadas en el apartado anterior (fig. 60-4 B), una vez ha transcurrido la fase de shock espinal, y las enfermedades cerebrales en las que se afecta el lóbulo frontal o la red prefrontal (p. ej., enfermedad de Alzheimer, hidrocefalia con presión normal) (fig. 60-4 C). La vejiga espástica se expresa así:

- **Incontinencia urinaria:** micciones involuntarias, frecuentes y de poca cantidad (polaquiuria).
- La percepción del deseo de micción está abolida en las lesiones medulares (fig. 60-4 B) y se mantiene en el ejemplo C de la figura 60-4, dando lugar a urgencia miccional.

Disfunciones sexuales

Las disfunciones sexuales que se consideran aquí son la disfunción eréctil o imposibilidad de obtener una

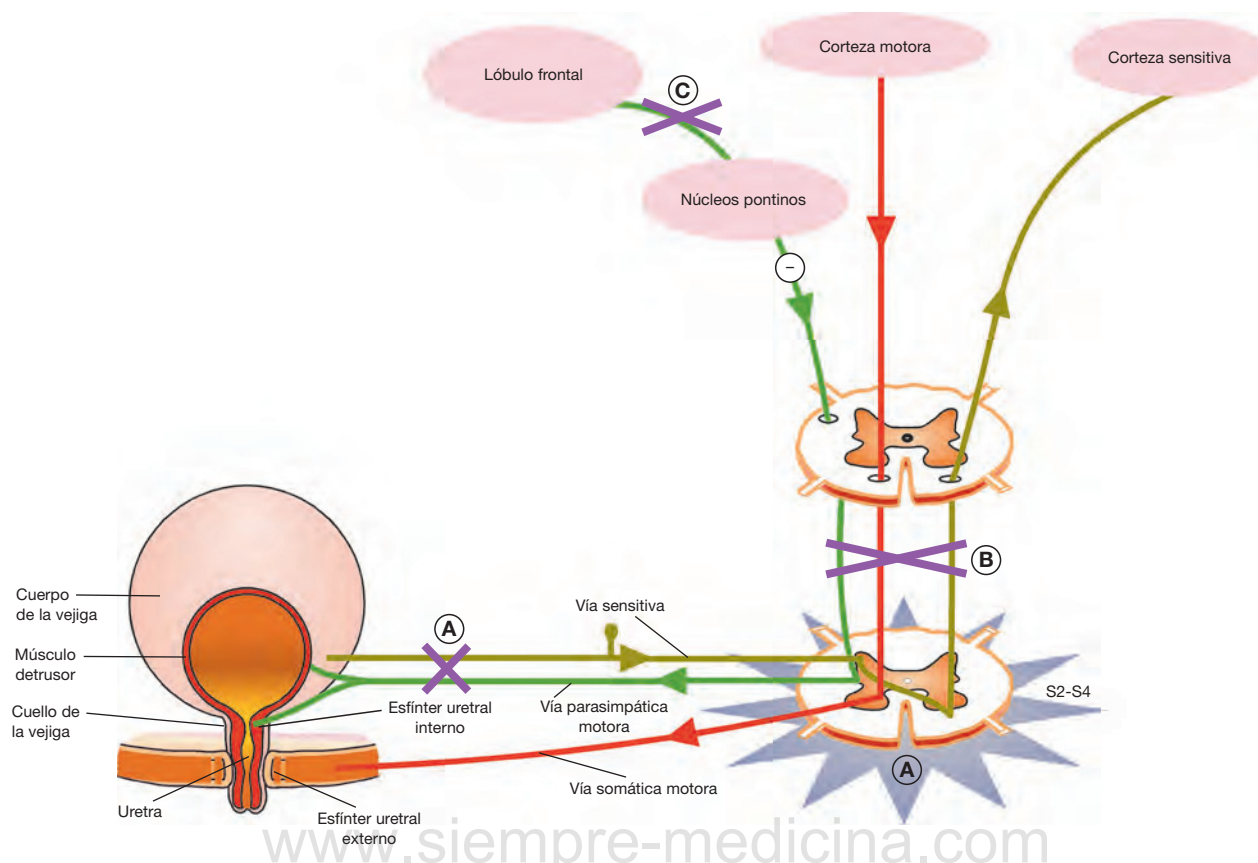


Figura 60-4

Reflejo miccional y localización de las lesiones causantes de vejiga neurógena. El brazo aferente del reflejo miccional lo constituyen fibras sensitivas de los nervios pélvicos, que se estimulan al distenderse la vejiga (volumen de 300-400 ml de orina); sus impulsos se conducen hasta los segmentos medulares S2-S4, donde activan el brazo eferente del reflejo miccional, y a la corteza sensitiva, donde se percibe la sensación de llenado vesical y se despierta el deseo miccional. Fibras motoras parasimpáticas, procedentes de los segmentos medulares S2-S4 e incorporadas a los nervios pélvicos, determinan la contracción del músculo detrusor (constituyente esencial de la pared vesical) y la relajación del esfínter uretral interno (en el cuello de la vejiga); estos impulsos reflejos eferentes tienden a iniciar la micción, aunque están sometidos a un control inhibitorio del lóbulo frontal y de núcleos pontinos. Otras fibras nerviosas eferentes motoras son somáticas, están integradas en los nervios pudendos y su cuerpo neuronal forma el núcleo de Onuf en las astas anteriores de los segmentos medulares S2-S4; inervan la musculatura estriada del esfínter uretral externo y los músculos perineales que la rodean. La contracción de estos músculos es voluntaria e impide la micción aunque se contraiga el músculo detrusor; por tanto, el vaciamiento vesical sólo será completo cuando se relaje el esfínter uretral externo. A, B: posibles causas de vejiga flácida; B, C: posibles causas de vejiga espástica.

erección adecuada para realizar el coito, y las alteraciones de la eyaculación. La equivalencia en la mujer de los trastornos sexuales del varón es difícil de establecer y evaluar.

Entre las causas de **disfunción eréctil**, destacan las lesiones del cono medular, que afectan los centros parasimpáticos (segmentos S3-S4) determinantes de la erección, o las de los nervios periféricos (nervios erigentes que contienen fibras parasimpáticas) conductores de impulsos nerviosos al pene. En estos casos se altera tanto la erección refleja en respuesta a estímulos visuales, imaginativos, de rememoración, etc. (activan el sistema límbico para que emita impulsos que se proyectan sobre los centros medulares antes citados) o a estímulos que

actúan sobre los genitales (generan impulsos nerviosos sensitivos que, a través de los nervios pudendos, descargan en los centros medulares parasimpáticos, y desde ahí siguen hasta el pene). Por el contrario, en las lesiones medulares situadas por encima de dichos centros se conserva la erección refleja por estímulo genital, que incluso puede ser sostenida y dolorosa (*priapismo*).

La causa de **ausencia de eyaculación** son lesiones del centro medular que la rige (segmentos medulares D12-L2) o bien de la vía periférica que conduce los impulsos nerviosos. La **eyaculación retrógrada** (paso de semen hacia la vejiga) es un fenómeno que puede producirse por la lesión específica de las fibras simpáticas encargadas de inervar el esfínter uretral interno.



PUNTOS CLAVE

- El sistema nervioso autónomo se subdivide en sistema simpático y parasimpático, ambos constituidos por centros autónomos medulares y troncoencefálicos, fibras eferentes pre y posganglionares y fibras aferentes. El hipotálamo es el principal regulador de la actividad autónoma medular y troncoencefálica.
- Los centros simpáticos ocupan el asta intermediolateral de la sustancia gris de la médula espinal, desde el segmento D1 hasta L2; los centros parasimpáticos se localizan en el asta intermediolateral de la médula sacra (S2-S4) y en el tronco del encéfalo, próximos a los núcleos de origen de los pares craneales III, VII, IX y X.
- Las disautonomías (trastornos del sistema nervioso autónomo) pueden presentarse de forma aislada (disautonomía pura) o en el contexto de una neuropatía periférica o de determinadas enfermedades del sistema nervioso central.
- Las disautonomías se traducen por un exceso o un defecto funcional de las estructuras que reciben las influencias vegetativas. Las manifestaciones más frecuentes son hipotensión ortostática y alteraciones de la sudación, ya sea por defecto (anhidrosis) o por exceso (hiperhidrosis).
- Hipotensión ortostática: descenso de la presión arterial que se presenta al pasar del decúbito al ortostatismo. Puede llegar a manifestarse por una pérdida brusca y transitoria de la conciencia (síncope).
- Miosis y midriasis: constricción y dilatación de la pupila, respectivamente. El síndrome de Bernard-Horner se debe a una lesión unilateral de la vía simpática que inerva la pupila y consiste en miosis, ptosis palpebral y enoftalmos.
- La vejiga flácida se manifiesta fundamentalmente por retención urinaria; su causa principal es un trastorno del reflejo miccional, ya sea de su vía aferente sensitiva, de la vía eferente parasimpática o del centro medular parasimpático sacro.
- La vejiga espástica se caracteriza por incontinencia urinaria, con micciones involuntarias frecuentes y de escasa cantidad; se debe a una interrupción de la vía descendente inhibidora del vaciamiento de la vejiga.
- La disfunción eréctil puede originarse por una afectación de los centros sacros parasimpáticos que determinan la erección o de los nervios periféricos que conducen los impulsos nerviosos al pene.



PATOLOGÍA DE LA MEDULA ESPINAL

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

SÍNDROMES MEDULARES

Sección medular
Compresión medular

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Los estudios morfológicos más útiles para el estudio de la patología de la médula espinal son la tomografía computarizada y, sobre todo, la resonancia magnética, al tener una mayor capacidad resolutive.

SÍNDROMES MEDULARES

En capítulos precedentes se han considerado las manifestaciones derivadas de la afectación selectiva de las estructuras nerviosas de la médula espinal (p. ej., síndromes de primera y segunda neurona motoras, cordonal posterior, de los cordones anterolaterales, disautonomía). Aquí abordaremos el estudio de los **síndromes medulares complejos**, llamados así porque en ellos se lesionan todos los integrantes de la médula espinal; son dos: la sección medular y la compresión medular.

SECCIÓN MEDULAR

El término «sección» alude al hecho que caracteriza este síndrome: el corte funcional de la médula espinal en sentido transversal, de ahí que también reciba la denominación de **síndrome medular transverso**. Comporta un bloqueo de los impulsos nerviosos sensitivos ascendentes (haces espinotalámicos, espinocerebelosos y de Goll y de Burdach), y motores descendentes tanto somáticos, que se dirigen a la segunda neurona motora

medular (haz corticoespinal y otros), como autónomos, que se transmiten a las neuronas de las astas intermedio-laterales (fig. 61-1).

La sección medular se instaura de forma aguda, y entre sus causas la más habitual es un traumatismo que lesione una o varias metámeras; otras posibilidades son las lesiones medulares de naturaleza inflamatoria (en este caso se habla de mielitis transversa) o vascular (p. ej., infarto medular).

Manifestaciones

Las manifestaciones se observan en las regiones corporales situadas por debajo de la región medular seccionada, ya que son las que dejan de recibir inervación motora, sensitiva y vegetativa. De acuerdo con las características de la expresión clínica, es posible diferenciar una fase inicial, denominada de shock espinal, seguida de otra fase de actividad refleja excesiva.

La **fase de shock espinal** se instaura inmediatamente después de establecerse la lesión medular, su duración es variable (hasta varias semanas) y sus manifestaciones se desglosan así:

- **Anestesia total:** la abolición de todos los tipos de sensibilidad tiene una distribución funicular y bilateral.
- **Paraplejía o tetraplejía:** significa que la lesión medular está localizada entre el engrosamiento lumbar y el cervical o por encima de éste, respectivamente.
- **Abolición de la actividad miotática y autónoma reflejas:** expresa la falta de inervación de las neuronas del asta anterior e intermediolateral ubicadas por debajo del segmento medular afectado, y es lo que permite identificar como tal la fase de shock espinal medular. Es posible que la brusquedad con la que se interrumpe el control de las vías descendentes sobre las citadas neuronas sea el hecho determinante de la incapacidad de éstas para responder de forma refleja

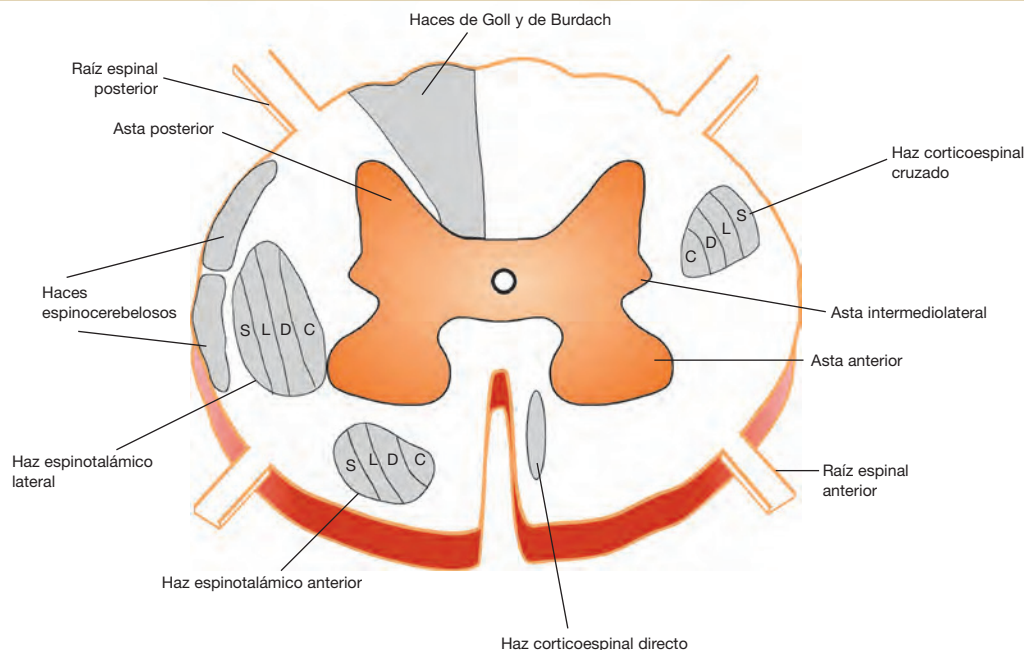


Figura 61-1

Representación esquemática de una sección transversal de la médula espinal, con las principales vías ascendentes (lado izquierdo) y descendentes (lado derecho). En la sección transversal de la médula espinal se identifica una sustancia gris central, formada por astas anteriores, posteriores y, en algunas regiones medulares, intermediolaterales; y otra blanca, periférica, formada por fibras ascendentes (sensitivas) y descendentes (motoras somáticas y autónomas). Por el cordón posterior de la médula espinal discurren los haces de Goll y de Burdach, y por el anterolateral los haces espinotalámico anterior y lateral, espinocerebelosos, corticoespinal, vestibuloespinal y fibras parapiramidales. Cercanas al haz corticoespinal, discurren las fibras que controlan la actividad de las neuronas del sistema nervioso autónomo. Las fibras del haz corticoespinal y las de los haces espinotalámicos presentan una ordenación somatotópica: de fuera adentro, se disponen las fibras correspondientes a las metámeras sacras (S), lumbares (L), dorsales (D) y cervicales (C).

a las aferencias sensitivas que reciben, como ocurre en la fase siguiente de la sección medular.

Por tanto, en esta fase *la parálisis es flácida y los reflejos musculares están abolidos*. Las manifestaciones de la arreflexia vegetativa son diversas: retención de orina (*vejiga flácida*) y heces, disfunción eréctil, anhidrosis, íleo paralítico; además, la interrupción de los impulsos nerviosos que descienden desde el centro vasomotor hasta los centros medulares simpáticos origina vasodilatación que, lógicamente, es tanto más extensa cuanto más alta sea la sección medular, pudiendo llegar a producirse hipotensión arterial o incluso un estado de shock circulatorio denominado *shock neurogénico*.

La **fase de actividad refleja excesiva** se denomina así porque lo que la caracteriza es una recuperación de la actividad medular refleja que, además, es exagerada por estar fuera del control inhibitorio de los centros superiores. Se manifiesta por:

- **Anestesia total.**
- **Síndrome piramidal completo:** consta de parálisis, que se distribuye como en la fase anterior, pero ahora asociada con espasticidad, hiperreflexia muscular,

clonus y signo de Babinski bilaterales y fenómeno de la triple respuesta (reflejo de retirada de la extremidad). La liberación de los reflejos de flexión de los miembros inferiores puede ser de tal intensidad que la hipertonía predomine en los músculos flexores de esas extremidades (*paraplejía en flexión*) en lugar de los extensores, como es lo típico de la espasticidad. En el desarrollo de esta postura también contribuyen reflejos nociceptivos flexores que se originan a partir de lesiones cutáneas de los miembros inferiores, frecuentes en el enfermo con sección medular.

- **Hiperactividad autónoma refleja:** se traduce, por ejemplo, por incontinencia vesical (*vejiga espástica*) y rectal; las neuronas simpáticas situadas por debajo de la zona medular seccionada emiten, de forma incontrolada, impulsos constrictores de los vasos, lo que puede propiciar el desarrollo de una crisis hipertensiva. La hiperactividad autónoma refleja también se evidencia con la llegada a la médula de impulsos procedentes de la piel; el llamado *reflejo «en masa»* es una prueba de ello: al estimular la planta del pie no sólo se produce el fenómeno de la triple respuesta antes citado, sino que, además, tiene lugar el vaciamiento de la vejiga y del recto, acompañado de sudación profusa.

COMPRESIÓN MEDULAR

La compresión de las estructuras medulares puede ser extrínseca (compresión extramedular), cuando su causa actúa desde fuera de la médula espinal (p. ej., tumores de las raíces espinales, meninges o vértebras, hernia del disco intervertebral, osteófitos), o intrínseca (compresión intramedular), como la ejercida por tumores localizados en el interior de la médula espinal.

Manifestaciones

Las manifestaciones de la **compresión intramedular** son fundamentalmente las de un síndrome periependimario (v. cap. 59).

La expresión clínica de la **compresión extramedular** es más compleja (fig. 61-2):

- **Síndrome radicular anterior** (v. cap. 55), **posterior** (v. cap. 59) o ambos: son las manifestaciones más precoces, ya que las raíces espinales se comprimen antes de que la causa actúe sobre las estructuras medulares. Entre ellas, destacan el dolor y las parestias de distribución metamérica unilateral o bilateral; la topografía de los dermatomas afectados orienta acerca de la localización de los segmentos medulares

comprometidos y, por tanto, del lugar donde se halla la causa de la compresión.

- **Síndromes piramidal, cordonal posterior y espinotalámico**: la compresión extrínseca de la propia médula espinal lesiona los haces corticoespinal y espinotalámico y los cordones posteriores del mismo lado que el de su causa. Por ello el síndrome piramidal es homolateral, con hemiplejía si la compresión se produce por encima del engrosamiento cervical, o monoplejía crural si la causa actúa entre éste y el engrosamiento lumbar (v. fig. 55-6); y como la lesión medular se establece generalmente de forma progresiva (no aguda, como en la sección medular), la parálisis se asocia con espasticidad e hiperreflexia muscular desde el mismo momento en que se instaura. El síndrome cordonal posterior también es homolateral, pero la pérdida de la sensibilidad térmica y dolorosa característica del síndrome espinotalámico es contralateral. El conjunto de estas manifestaciones motoras y sensitivas configura el denominado **síndrome hemimedular** o *de Brown-Séquard*.

Considerando la peculiar ordenación somatotropa de las fibras que forman los haces motores y sensitivos (fig. 61-1) y el hecho de que la compresión extrínseca lesione las fibras de forma progresiva, empezando por las que están situadas más cerca de la superficie medular, se deducen algunos detalles clínicos intere-

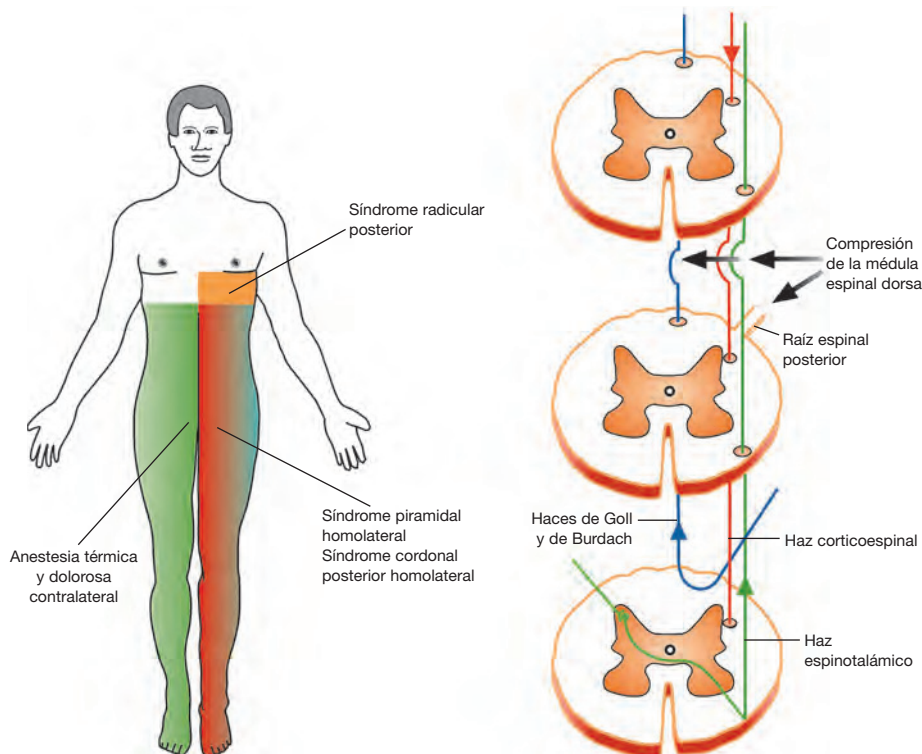


Figura 61-2 Representación esquemática de las manifestaciones de la compresión medular.

santes: *a)* cuando se comprime la médula espinal por encima del engrosamiento cervical, la primera manifestación motora, antes de desarrollarse la hemiplejía, será una monoplejía crural homolateral. ya que las fibras más externas del haz corticoespinal son las encargadas de conducir impulsos motores destinados a la extremidad inferior, y *b)* cualquiera que sea el nivel de la compresión, su manifestación sensitiva más precoz será una termoanalgesia de la región sacra (anestesia «en silla de montar»), y a medida que la compresión afecte a las fibras sensitivas medulares más profundas el déficit irá ascendiendo, alcanzando la extremidad inferior, el tronco y el miembro superior, por este orden.

- **Síndrome del cono medular:** lo produce una compresión circunscrita a la porción más distal de la médula espinal; sus datos más relevantes son anestesia de la región sacra (en «silla de montar»), asociada con vejiga flácida y disfunción eréctil por lesión de los núcleos parasimpáticos sacros que rigen las funciones de la vejiga y del pene.
- **Bloqueo del espacio subaracnoideo:** la compresión extrínseca del espacio subaracnoideo supone un

obstáculo mecánico a la libre circulación por el mismo del líquido cefalorraquídeo. Mediante la punción lumbar (v. cap. 65) se accede al espacio subaracnoideo situado por debajo del bloqueo, obteniéndose un líquido cefalorraquídeo con las siguientes características: *a)* la presión es baja; *b)* el aspecto es amarillento (xantocromía) debido a la alta concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo acumulado por debajo del bloqueo, y *c)* coagula espontáneamente, al tener una elevada concentración de fibrinógeno.

El aumento de proteínas en el líquido cefalorraquídeo no se acompaña de una elevación del número de células contenidas en el mismo, hecho que se conoce como *disociación albuminocitológica*. La coexistencia de xantocromía y coagulación espontánea del líquido cefalorraquídeo recibe el nombre de *síndrome de Froin*.

- Si no se elimina la compresión, ésta acaba afectando las estructuras de ambos lados del segmento de la médula espinal y el cuadro clínico final es el de la sección medular.

PUNTOS CLAVE

- En la sustancia gris medular se hallan las astas anteriores (cuerpo de la segunda neurona motora), astas posteriores (neuronas que reciben impulsos sensitivos aferentes) y, en determinadas regiones medulares, las astas intermediolaterales (neuronas del sistema nervioso autónomo).
- En la sustancia blanca de la médula espinal se distinguen los cordones posteriores, por los que discurren las fibras ascendentes de los haces de Goll y Burdach, y los cordones anterolaterales, integrados por fibras ascendentes (haces espinotalámicos y espinocerebelosos) y descendentes (haz corticoespinal).
- Las fibras de los haces corticoespinal y espinotalámico presentan una orientación somatotropa especial: de fuera a dentro se disponen las correspondientes a las metámeras sacras, lumbares, dorsales y cervicales.
- El síndrome de sección medular consiste en un bloqueo de instauración aguda de la transmisión de todos los impulsos nerviosos que discurren por la médula espinal, lo que se manifiesta por anestesia total de distribución funicular y bilateral y paraplejía o tetraplejía, dependiendo de la altura de la lesión.
- En la fase de shock espinal del síndrome de sección medular está abolida la actividad refleja miotática y autónoma, por lo que hay hipotonía e hiporreflexia muscular, retención de orina y heces, disfunción eréctil, anhidrosis, íleo paralítico y trastornos vasomotores. En la fase de actividad refleja excesiva se presenta espasticidad, hiperreflexia muscular, signo de Babinski e hiperactividad refleja autónoma (incontinencia vesical por vejiga espástica e incontinencia fecal).
- La compresión medular intrínseca se manifiesta por un síndrome periependimario.
- La manifestación más precoz de la compresión medular extrínseca (compresión extramedular) es un síndrome radicular anterior y posterior; posteriormente se presenta un síndrome piramidal y un síndrome cordonal posterior homolaterales, junto con síndrome espinotalámico contralateral; la parálisis es espástica e hiperrefléxica desde el principio.
- La compresión del espacio subaracnoideo determina un bloqueo de la circulación del líquido cefalorraquídeo.

PATOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

MÉTODOS DE EXPLORACIÓN

PATOLOGÍA DE LOS NERVIOS PERIFÉRICOS

Neuropatía axonal
Neuropatía desmielinizante
Manifestaciones

La patología del sistema nervioso periférico comprende la afectación de las raíces espinales anteriores y posteriores, las neuronas de los ganglios raquídeos, los plexos y los nervios periféricos. Los trastornos radiculares y neuronales ya se han estudiado en capítulos precedentes, y las manifestaciones derivadas de las alteraciones de los plexos son el resultado de sumar las correspondientes a cada una de las raíces espinales que los forman. En este capítulo se considera exclusivamente la patología de los nervios periféricos, tanto los que tienen su origen en la médula espinal (fig. 62-1) como los pares craneales, todos ellos constituidos, en proporciones variables, por fibras sensitivas, motoras y del sistema nervioso autónomo.

MÉTODOS DE EXPLORACIÓN

La **exploración física** de la motricidad, sensibilidad y de las principales funciones del sistema nervioso autónomo ha sido descrita en capítulos previos.

Las **exploraciones complementarias** habituales para el estudio de la patología del sistema nervioso periférico se sintetizan en:

- **Electromiografía:** permite recoger potenciales tanto de los nervios periféricos (*neurografía*) como de los músculos estriados que inervan (*electromiograma*).
- **Biopsia del nervio periférico.**

PATOLOGÍA DE LOS NERVIOS PERIFÉRICOS

La lesión causante de la neuropatía puede ser una degeneración del axón (neuropatía axonal) o una pérdida de la vaina de mielina (neuropatía desmielinizante) (fig. 62-2).

NEUROPATÍA AXONAL (fig. 62-2 B)

Sus posibles mecanismos son:

- **Interrupción de la continuidad anatómica del axón:** determina la degeneración del segmento del axón distal a la zona de interrupción anatómica (*degeneración walleriana*). Su causa puede ser un traumatismo que secciona el nervio periférico o una necrosis isquémica del mismo por afectación de los *vasa nervorum* (p. ej., vasculitis o diabetes mellitus).
- **Alteración del flujo axoplásmico:** entre otras consecuencias, propicia una alteración del trofismo axonal y la consiguiente degeneración, sobre todo, de la zona más distal del axón y de los axones más largos del nervio periférico. Este tipo de neuropatía se asocia con el uso de sustancias tóxicas (p. ej., alcohol), con estados carenciales (p. ej., deficiencia de vitaminas B), diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, etc.

Cualquiera que sea el mecanismo prioritario de la neuropatía axonal, una vez afectado el axón también degeneran la vaina de mielina (el trofismo de las células de Schwann depende del aporte de materiales a través del axón) y el propio cuerpo neuronal.

NEUROPATÍA DESMIELINIZANTE (fig. 62-2 C)

La lesión de las células de Schwann se produce, fundamentalmente, por un **mecanismo inmune** (p. ej., en la polineuritis idiopática aguda o síndrome de Guillain-Barré) y por **compresión del nervio periférico** (p. ej., atrapamiento del nervio mediano en su trayecto por el

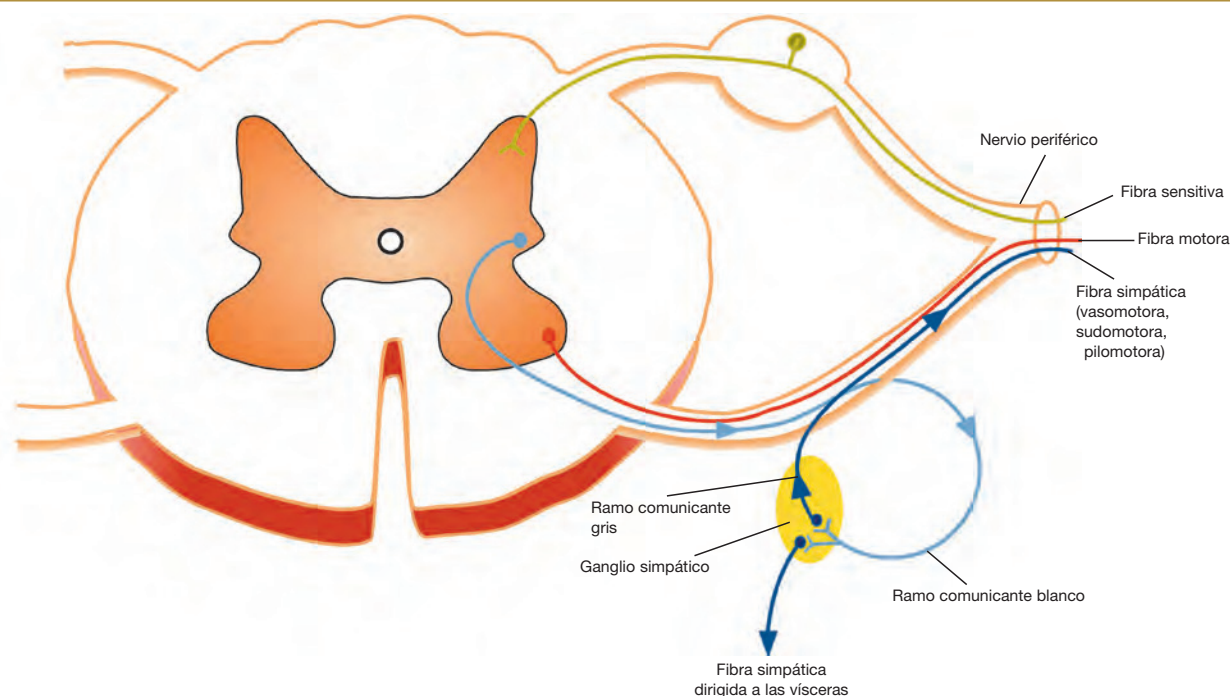


Figura 62-1 Fibras del nervio periférico espinal. El origen de los nervios periféricos espinales son las raíces anteriores y posteriores de la médula espinal; salvo en la región dorsal, antes de constituir el nervio periférico las raíces espinales de varias metámeras se combinan entre sí para formar los plexos cervical, braquial y lumbosacro. El nervio contiene: *a*) fibras que conducen impulsos sensitivos procedentes de la piel y de los órganos profundos y aferencias procedentes de las vísceras y los vasos, que discurren por fibras del sistema nervioso autónomo; *b*) fibras motoras destinadas a los músculos estriados, y *c*) fibras posganglionares simpáticas dirigidas a los vasos (fibras vasomotoras), las glándulas sudoríparas (sudomotoras) y los folículos pilosos (pilomotoras). El contingente relativo de fibras sensitivas, motoras y vegetativas no es el mismo en todos los nervios periféricos.

túnel del carpo); en algunas neuropatías desmielinizantes se han identificado anticuerpos dirigidos contra componentes de la mielina, como los anticuerpos anti-gangliósidos (anticuerpos anti-GM1) o las antiglicoproteínas «asociadas a la mielina» (anticuerpos anti-MAG), pero no está claro el papel que desempeñan estos anticuerpos en la génesis de las lesiones. Otros posibles orígenes de la neuropatía desmielinizante son el neurotóxico (p. ej., difteria) y el genético (neuropatías hereditarias sensitivomotoras).

MANIFESTACIONES

La expresión clínica de estas neuropatías comprende, en teoría, manifestaciones motoras, sensitivas y del sistema nervioso autónomo presentes en el territorio de distribución del nervio periférico; sin embargo, la relevancia de cada una de ellas es variable, ya que depende tanto de las características de las fibras que forman el nervio periférico afectado como del tipo de fibras que resultan preferentemente lesionadas:

- **Manifestaciones motoras:** forman parte de un *síndrome de la segunda neurona motora*, es decir, pará-

lisis flácida, con hiporreflexia profunda y atrofia muscular. Como el estímulo de los impulsos nerviosos transmitidos por el axón contribuye a mantener el trofismo del músculo estriado, la atrofia muscular es mucho más evidente y precoz en las neuropatías axonales que en las desmielinizantes.

- **Manifestaciones sensitivas:** incluyen *hipoestesia* y *síntomas irritativos* consistentes en dolor, parestias, hiperestesia e incluso hiperpatía, cuyo posible mecanismo se ha descrito al tratar los síndromes sensitivos (v. cap. 59). No siempre se afectan por igual todas las fibras nerviosas sensitivas del nervio periférico. Así, teniendo en cuenta el tipo de sensibilidad que conducen (tabla 62-1), se distinguen dos posibilidades: *a*) cuando predomina la lesión de las fibras delgadas se alteran la sensibilidad térmica y dolorosa, conservándose la táctil y la profunda; este patrón disociativo de la sensibilidad recuerda al del síndrome periependimario (disociación siringomiélica) (v. cap. 59), de ahí que en estas neuropatías se le califique de *disociación seudosingomiélica*; y *b*) la afectación preferente de fibras gruesas determina una abolición de la sensibilidad profunda, con la consiguiente ataxia, y como la expresión neurológica

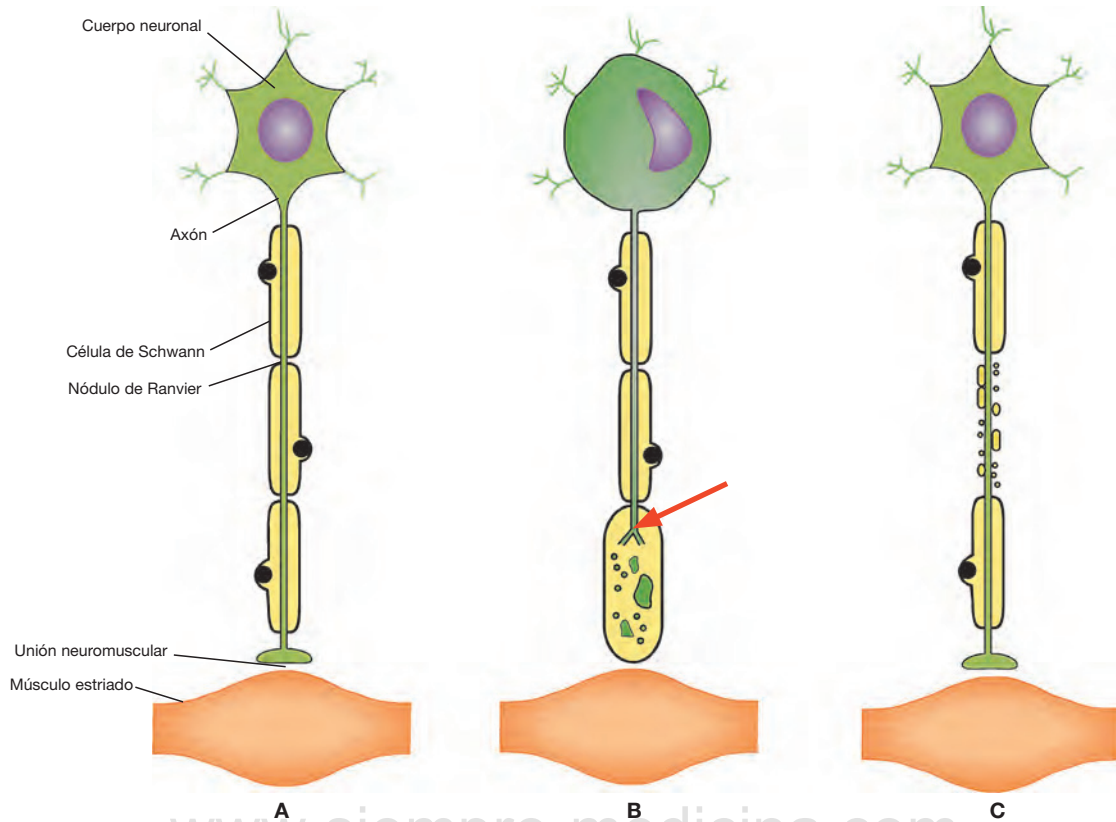


Figura 62-2 Estructuras del nervio periférico normal (A), neuropatía axonal (B) y neuropatía desmielinizante (C). A) El axón está provisto de microtúbulos y neurofilamentos responsables del flujo axoplásmico o transporte de sustancias sintetizadas en el cuerpo neuronal, tales como neurotransmisores y factores necesarios para el trofismo del propio axón. La vaina de mielina recubre el axón y está constituida por membranas concéntricas, que son prolongaciones del citoplasma de las células de Schwann; existen porciones cortas de axón, llamadas nódulos de Ranvier, con escasa o nula vaina de mielina. Con excepción de las fibras delgadas C, que carecen de mielina, el resto de las fibras del nervio periférico están mielinizadas en mayor o menor grado. La velocidad de transmisión del impulso nervioso está directamente relacionada con el grosor del axón y, sobre todo, con el grado de mielinización, ya que la mielina propicia la conducción «a saltos», desde un nódulo a otro, del potencial de acción de la fibra nerviosa. B) Un mecanismo de la neuropatía axonal es la interrupción de la continuidad anatómica del axón (flecha), lo que propicia su degeneración, que finalmente también implica a la vaina de mielina y el cuerpo neuronal. C) Por mecanismos inmunes o por compresión del nervio periférico, entre otros orígenes, degeneran las células de Schwann que forman la mielina.

es parecida a la de la tabes dorsal (síndrome cordonal posterior; v. cap. 59), también se la conoce como *neuropatía pseudotabética*.

- **Manifestaciones autónomas:** lo más habitual es *anhidrosis* en las regiones que presentan el déficit sensitivo e *hipotensión ortostática*. Se observan, sobre

todo, en las neuropatías que afectan a fibras delgadas amielínicas (fibras C) que, además de transmitir los impulsos nociceptivos, también son conductoras de impulsos posganglionares del sistema nervioso autónomo; son ejemplos la neuropatía diabética, la alcohólica, la que acompaña a la porfiria y el síndrome de Guillain-Barré. Otras posibles manifestaciones autónomas son trastornos de los esfínteres, de la motilidad digestiva, etc. Es probable que la sequedad cutánea consecuente a la anhidrosis y la alteración del tono vasomotor favorezcan, junto con la abolición del dolor, el desarrollo de trastornos tróficos de la piel (p. ej., úlceras de la planta del pie, pérdida del vello).

Las manifestaciones neurológicas que se acaban de describir tienen una topografía corporal variable, lo

Tabla 62-1. Modalidades de sensibilidad que conducen preferentemente las fibras nerviosas

Fibras nerviosas	Sensibilidad preferencial
De calibre grueso, mielinizadas: fibras A α	Cinestesia
De calibre mediano, mielinizadas: fibras A β	Palestesia, táctil
Delgadas Escasamente mielinizadas: fibras A δ Amielínicas: fibras C	Térmica, dolorosa

que permite diferenciar **tres patrones distributivos** diferentes:

- **Mononeuropatía:** es el resultado de la lesión de un solo nervio periférico, generalmente por compresión del mismo. Los signos y los síntomas se limitan al territorio corporal por el que se distribuye el nervio; en las tablas 62-2 y 62-3 se sintetizan las manifestaciones motoras de las mononeuropatías de los ner-

Tabla 62-2. Síntesis de las manifestaciones motoras de las mononeuropatías de las extremidades

Nervio periférico	Músculos inervados	Movimiento afectado
Extremidad superior		
Circunflejo	Deltoides	Abducción del brazo
Musculocutáneo	Bíceps	Flexión del codo
Radial	Tríceps	Extensión del codo
Mediano	Flexores de los dedos	Flexión de los dedos
Cubital	Interóseos	Separación de los dedos
Extremidad inferior		
Crural	Psoas ilíaco, cuádriceps	Flexión de la cadera, extensión de la rodilla
Obturador	Aductores	Aducción de la cadera
Ciático popliteo externo	Tibial anterior	Flexión dorsal del pie
Ciático popliteo interno	Gemelos	Flexión plantar del pie

vios periféricos de las extremidades y de los pares craneales, respectivamente; en la figura 62-3 se expresa la distribución sensitiva de los nervios de las extremidades, de donde se deduce la localización de los trastornos de la sensibilidad en las mononeuropatías que les afectan.

- **Multineuropatía** o, lo que es lo mismo, **mononeuropatía múltiple:** se observa al afectarse de forma simultánea o consecutiva varios nervios periféricos no contiguos, lo que suele ser debido, por ejemplo, a una vasculitis de los *vasa nervorum*. Las manifestaciones resultantes serán la suma de las que corresponden a la lesión de cada uno de los nervios por separado.
- **Polineuropatía:** en esta modalidad también se afectan múltiples nervios periféricos, pero lo más característico de ella es que las manifestaciones clínicas predominan en las *regiones corporales distales*, de forma *bilateral* y *simétrica*; al menos en las neuropatías axonales, este patrón distributivo se justifica porque, como ya se ha indicado, son más vulnerables los axones más largos y las porciones de los mismos situadas a mayor distancia del cuerpo neuronal.

Por la localización distal típica que adoptan, se dice que las manifestaciones sensitivas de la polineuropatía tienen una *distribución «en guante»* y

Tabla 62-3. Manifestaciones motoras de las neuropatías de los pares craneales^a

Par craneal	Músculos inervados	Manifestaciones de la parálisis
III	Elevador del párpado superior Recto interno, superior e inferior Oblicuo menor	Ptos palpebral Desviación del ojo hacia afuera y ligeramente hacia abajo Incapacidad para mover el ojo hacia dentro
IV	Oblicuo mayor	Incapacidad para mover el ojo hacia abajo (lectura)
V	De la masticación	Trastorno de la masticación ^b
VI	Recto externo	Desviación del ojo hacia dentro Incapacidad para mover el ojo hacia fuera
VII	De la cara	Desviación de la boca hacia el lado sano Incapacidad para cerrar el párpado del lado afectado o signo de Bell ^c
IX	De la faringe	Disfagia
X	Del paladar De la faringe De la laringe	Parálisis del velo del paladar, desviación de la úvula hacia el lado sano ^d Disfagia Disartría
XI	Esternocleidomastoideo Trapezio	Incapacidad para el movimiento giratorio de la cabeza Imposibilidad de elevar el hombro
XII	De la lengua	Desviación de la lengua hacia el lado afectado

^aLas de los pares I y II se indican en el capítulo 59, y las del par VIII en el 57.

^bLas neuropatías del V par también pueden cursar con trastornos sensitivos en la cara (en la neuralgia del trigémino la manifestación fundamental es dolor facial) y una abolición del reflejo corneal, cuya respuesta normal es el cierre palpebral al tocar la córnea con un algodón.

^cAl no poder cerrar los párpados, la hendidura palpebral permanece abierta y permite ver la esclerótica subcorneal debido a que, en condiciones fisiológicas, se produce un ascenso del globo ocular coincidiendo con el cierre palpebral. El signo de Bell aparece en la parálisis facial periférica (lesión del nervio o de su núcleo bulbar) pero no en la parálisis facial central (lesión supranuclear).

^dSe acompaña de una pérdida de reflejo faríngeo o nauseoso, que consiste en la contracción de la faringe y desencadenamiento de náuseas al tocar con un objeto la pared lateral de la faringe.

«en calcetín». En las manos se comprueba, además, una dificultad para la prensión y una atrofia de los músculos interóseos y de las eminencias; y en los miembros inferiores la polineuropatía se traduce por un trastorno de la deambulación, sobre todo cuando el paciente intenta andar de puntillas o sobre los talones, y por una atrofia de los músculos del pie. En determinadas polineuropatías el déficit motor y la atrofia afectan especialmente a los músculos del compartimento anteroexterno de la pierna, produciéndose una caída del pie y apareciendo la denominada marcha «equina» (o en estepaje), ya que el paciente flexiona excesivamente la cadera y levanta mucho la extremidad para evitar que la punta de los dedos roce el suelo.

Excepcionalmente, algunas polineuropatías ocasionan parálisis de músculos proximales de las extremidades. Asimismo, es característico del sín-

drome de Guillain-Barré que la pérdida de fuerza, inicialmente distal, tienda a generalizarse, incluyendo los músculos respiratorios, puesto que, además de los nervios periféricos, también se lesionan las raíces espinales anteriores.

Entre los resultados de las **exploraciones complementarias**, la *electromiografía* demuestra en la desneriación muscular la presencia de actividad eléctrica espontánea de las fibras musculares durante el reposo y una reducción del número de potenciales de acción del músculo durante la contracción. Mediante la *neurografía*, se constata en las neuropatías axonales una reducción de la amplitud de los potenciales de acción, mientras que en las neuropatías desmielinizantes lo más característico es un enlentecimiento de la velocidad de conducción del impulso nervioso (recordemos que la mielina facilita la transmisión rápida del estímulo).

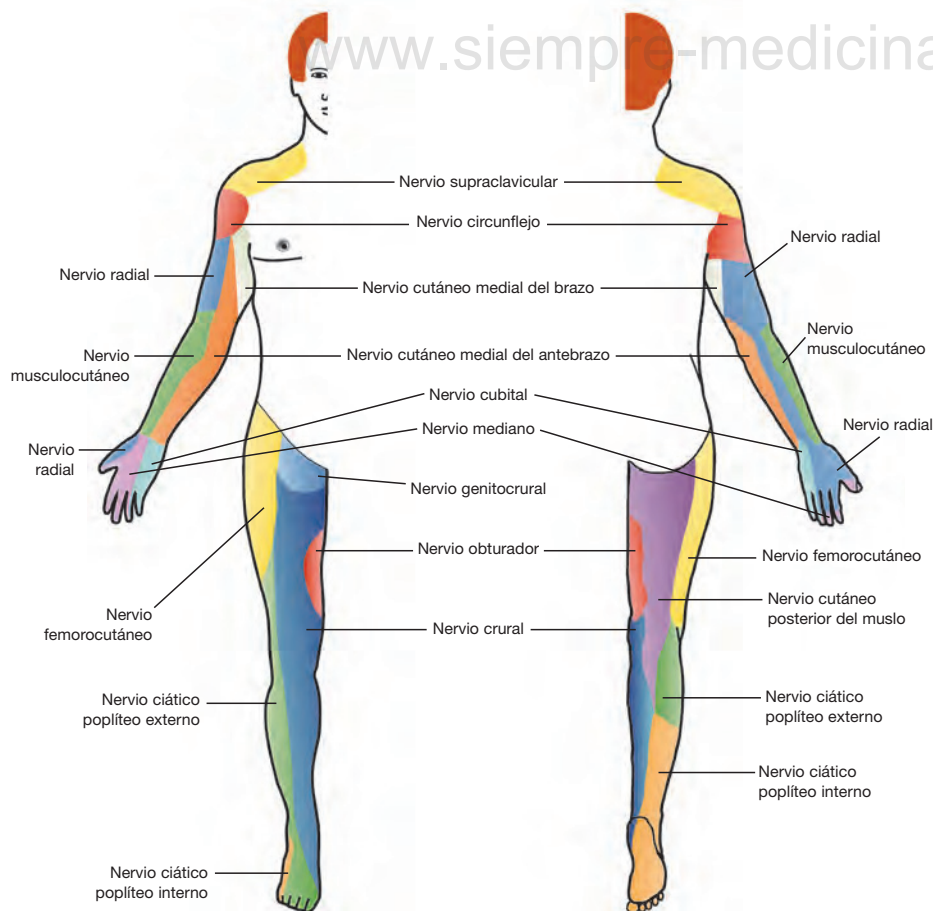


Figura 62-3 Distribución sensitiva de los nervios periféricos de las extremidades.

PUNTOS CLAVE

- En el sistema nervioso periférico se integran las estructuras nerviosas ubicadas por fuera de la pia-madre: *a)* nervios periféricos cuyo origen son las raíces anteriores y posteriores de la médula espinal, y que contienen fibras sensitivas, motoras y posganglionares simpáticas, y *b)* pares craneales, formados por fibras motoras, sensitivas y parasimpáticas (estas últimas sólo en los pares III, VII, IX y X).
- La velocidad de transmisión del impulso nervioso está relacionada con el grosor del axón y, sobre todo, con el grado de mielinización, ya que la mielina propicia la conducción del potencial de acción.
- El sustrato lesional de las neuropatías periféricas puede ser la degeneración del axón (neuropatía axonal) o la pérdida de la vaina de mielina (degeneración desmielinizante).
- Las manifestaciones motoras de las neuropatías consisten en parálisis flácida, con hiporreflexia y atrofia musculares; entre las manifestaciones sensitivas, destacan la hipoestesia y síntomas irritativos, como el dolor.
- Las manifestaciones autónomas de las neuropatías periféricas se presentan como consecuencia de la afectación de las fibras nerviosas C y consisten, sobre todo, en hipotensión ortostática y anhidrosis localizada en las regiones que presentan el déficit sensitivo.
- Según el patrón distributivo, las neuropatías periféricas se desglosan en mononeuropatía (se afecta sólo un nervio), multineuropatía (se afectan de forma simultánea o consecutiva varios nervios no contiguos) y polineuropatía (se afectan múltiples nervios periféricos y las manifestaciones clínicas tienen una distribución bilateral, simétrica y de predominio distal).

www.siempre-medicina.com

PATOLOGÍA DE LA CORTEZA CEREBRAL

PATOLOGÍA DE LA RED PERISILVIANA

Patología del lenguaje: afasia

Patología de la función práxica: apraxia

PATOLOGÍA DE LA RED OCCIPITOTEMPORAL

PATOLOGÍA DE LA RED PARIETOFRONTAL

PATOLOGÍA DE LA RED LÍMBICA

PATOLOGÍA DE LA RED PREFRONTAL

PATOLOGÍA CORTICAL DIFUSA

En los capítulos 55 y 59 ya se ha estudiado la patología de la corteza motora y de la corteza sensitiva y sensorial primarias, respectivamente. En el presente capítulo se contemplan los trastornos de la corteza asociativa, que ocupa una mayor extensión anatómica que la corteza sensitivomotora primaria (la extensión de ésta es menos del 10% de la superficie cortical total). En la actualidad se admite que sus funciones, en vez de estar vinculadas a una región anatómica concreta, dependen de **redes neurales** formadas por neuronas de localización cortical diversa, interconectadas entre sí. Las principales redes neurales son:

- Red perisilviana.
- Red occipitotemporal.
- Red parietofrontal.
- Red límbica o sistema límbico.
- Red prefrontal.

Antes de estudiar la patología de cada una de ellas, conviene tener en cuenta algunos principios relevantes desde el punto de vista clínico:

- Aunque algunas funciones de una red neural estén adscritas especialmente a una región de la misma (p. ej., la ejecución del lenguaje en el área de Broca), la lesión de esa zona concreta puede tener escasa traducción clínica si el resto de las estructuras que configuran la red toman el relevo funcional y compensan así el defecto.
- Una determinada función neurológica adscrita a una red neural puede alterarse si se lesiona cualquiera de las regiones corticales que pertenecen a ella.
- La lesión de una red puede acarrear déficit funcionales correspondientes a otra red si ambas se superponen y tienen interrelaciones.

La afectación aislada de alguna de las redes neurales es generalmente de origen orgánico (p. ej., tumores, lesiones de origen vascular, traumatismo craneal), mientras que la patología cortical difusa puede tener una causa funcional o estructural.

PATOLOGÍA DE LA RED PERISILVIANA

La red perisilviana, fundamentalmente la del hemisferio dominante (izquierdo en el 95% de los diestros y en el 70% de los zurdos), está vinculada al lenguaje y a la realización de actos motores complejos que requieren un aprendizaje previo (praxis o función práxica). Por tanto, sus lesiones se manifiestan por diversas alteraciones del lenguaje genéricamente denominadas afasia, y por trastornos de la función práxica o apraxia.

PATOLOGÍA DEL LENGUAJE: AFASIA

Las palabras, elementos básicos del lenguaje oral y escrito, son símbolos sonoros o gráficos que tienen significados convencionales que se expresan mediante el habla o la escritura.

Desde el punto de vista médico, el lenguaje se desglosa en una serie de elementos interrelacionados, como se

expresa de forma idealizada en la figura 63-1. De acuerdo con ello, la **exploración del lenguaje** se resume en los aspectos siguientes:

- **Expresión oral espontánea** (p. ej., el paciente habla de su trabajo o su enfermedad): se analizan la fluidez del relato (presencia o no de interrupciones), la existencia de parafasias de carácter fonético (pronunciación incorrecta de una palabra adecuada porque se cambia alguna de sus sílabas) o semántico (uso de una palabra de significado inadecuado en el contexto de la frase) y la utilización de neologismos (palabras inexistentes).
- **Escritura**.
- **Comprensión del lenguaje oral**: se explora dando órdenes verbales («abra la boca») y formulando preguntas de distinta complejidad.

- **Comprensión del lenguaje escrito (capacidad de lectura)**: se evalúa la capacidad para comprender las palabras de un texto.
- **Expresión oral del lenguaje escrito (lectura en voz alta de un texto)**: este aspecto se analiza sólo si la lectura es posible.
- **Aspectos más sutiles del lenguaje**: incluyen, por ejemplo, la repetición por parte del paciente de lo que le dice el explorador, la denominación de objetos que se le muestran o de alguna de sus partes o de su color, etc.

Aunque el significado literal del término **afasia** es ausencia de lenguaje, desde el punto de vista clínico la afasia es un trastorno del lenguaje oral y escrito, no necesariamente su carencia, que se presenta en individuos que previamente habían adquirido un lenguaje normal.

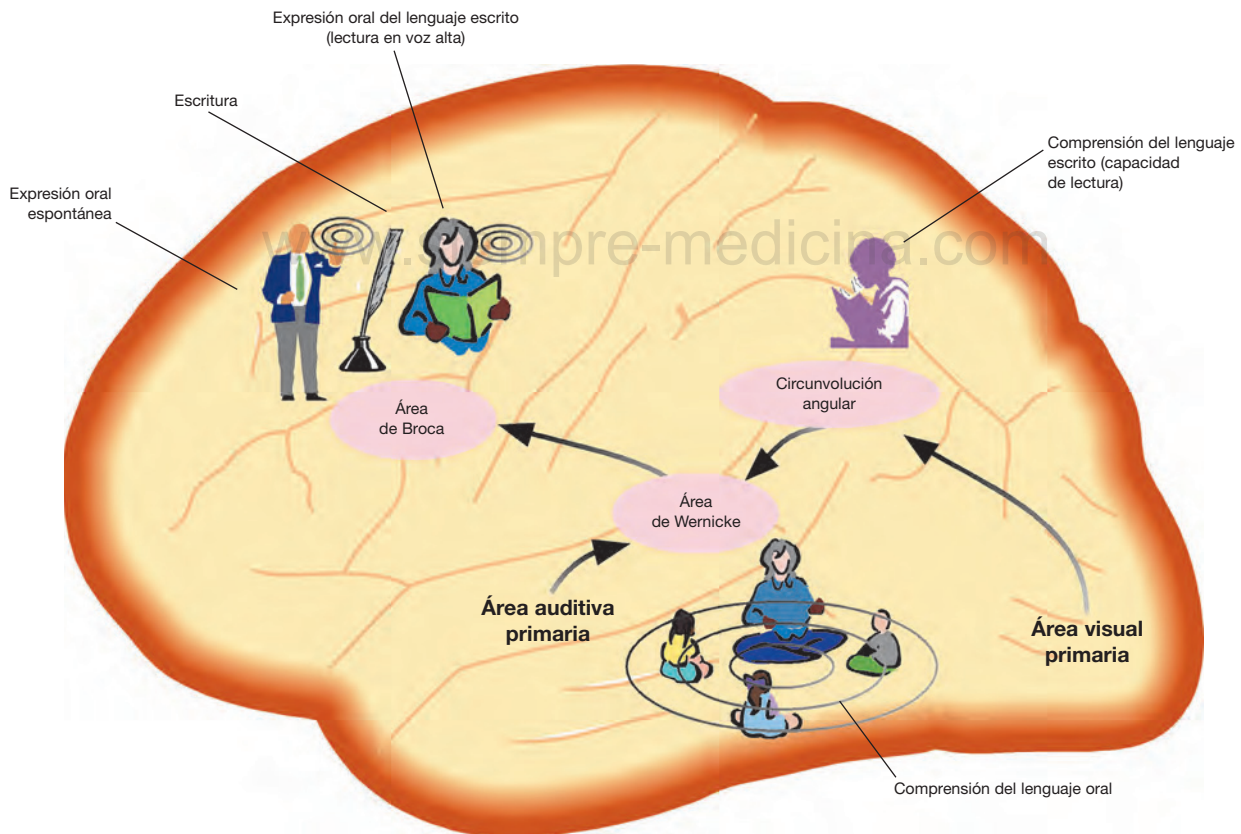


Figura 63-1

Representación idealizada de los elementos del lenguaje. La expresión oral espontánea y la escritura son funciones del área de Broca (circunvolución frontal inferior izquierda), desde donde parten impulsos hacia: a) la corteza motora, y desde ella se transmiten por el tracto corticobulbar a los músculos orofaringolarígeos, lo que se traduce en el habla, y b) los músculos de la mano, mediante la vía corticoespinal, y de esta forma se produce la escritura. El área de Broca también interviene en la sintaxis gramatical, es decir, en la construcción de una frase (uso de artículos, preposiciones, conjunciones, etc.). En la comprensión de los símbolos del lenguaje oral (capacidad de comprender el significado de palabras oídas) interviene el área de Wernicke (tercio posterior del lóbulo temporal izquierdo); en ella se descodifica y se hace comprensible el significado de la información recogida en el área auditiva primaria. La comprensión de los símbolos del lenguaje escrito (capacidad de lectura) es una función de la circunvolución angular (lóbulo parietal), donde se descifran los impulsos nerviosos generados en el área visual primaria al ver los símbolos de la escritura. La expresión oral del lenguaje escrito (capacidad de lectura en voz alta de un texto) depende de las conexiones existentes, por un lado, entre la circunvolución angular y el área de Wernicke y, por otro lado, entre esta última y el área de Broca, que es la efectora de la función.

La afasia es la consecuencia de una alteración de las estructuras neurológicas centrales que lo procesan, por lo que debe diferenciarse, por una parte, de la *disartria*, que es un defecto de la articulación del habla, o sea, de su pronunciación, por parálisis de los músculos que intervienen en este acto motor; y, por otra parte, de la *disfonía*, que es un trastorno de la fonación por defecto de los movimientos de las cuerdas vocales o del flujo de aire proporcionado a la laringe por los músculos respiratorios.

Las formas clínicas más relevantes de afasia son las que se refieren a continuación:

- **Afasia de Broca** (fig. 63-2 A): se caracteriza por un defecto de la expresión del lenguaje oral y escrito (*afasia motora o expresiva*), como resultado de una lesión del área de Broca del hemisferio dominante, mientras que la comprensión del lenguaje está conservada. Siguiendo el mismo orden utilizado para describir los elementos constituyentes del lenguaje y su exploración, las manifestaciones típicas de la afasia de Broca se concretan así: *a)* la *expresión oral*

espontánea no es fluente (su inicio es difícil, requiriéndose esfuerzos para encontrar las palabras adecuadas) y se tiende a usar un lenguaje telegráfico, sin sintaxis (*agramatismo*), es decir, carente de artículos, preposiciones, conjunciones, etc.; *b)* la escritura también es agramatical, y *c)* se comprende el significado de las palabras habladas y es posible la comprensión de los símbolos escritos (lectura), pero existe *dificultad para leer en voz alta*. El paciente es consciente de sus limitaciones expresivas y muestra ansiedad ante tal situación.

- **Afasia de Wernicke** (fig. 63-2 B): se trata de un defecto de comprensión del significado del lenguaje oral (*afasia sensitiva o de comprensión*) debido a la lesión del área de Wernicke del hemisferio dominante. Este tipo de afasia se identifica por los datos siguientes: *a)* la expresión oral espontánea es fluida e incluso excesiva, pero resulta incomprensible ya que está plagada de parafasias y neologismos, lo que globalmente se denomina *jergafasia* (el trastorno sería el resultado de una incapacidad del paciente para transformar sus pensamientos en palabras dotadas de un significado apro-

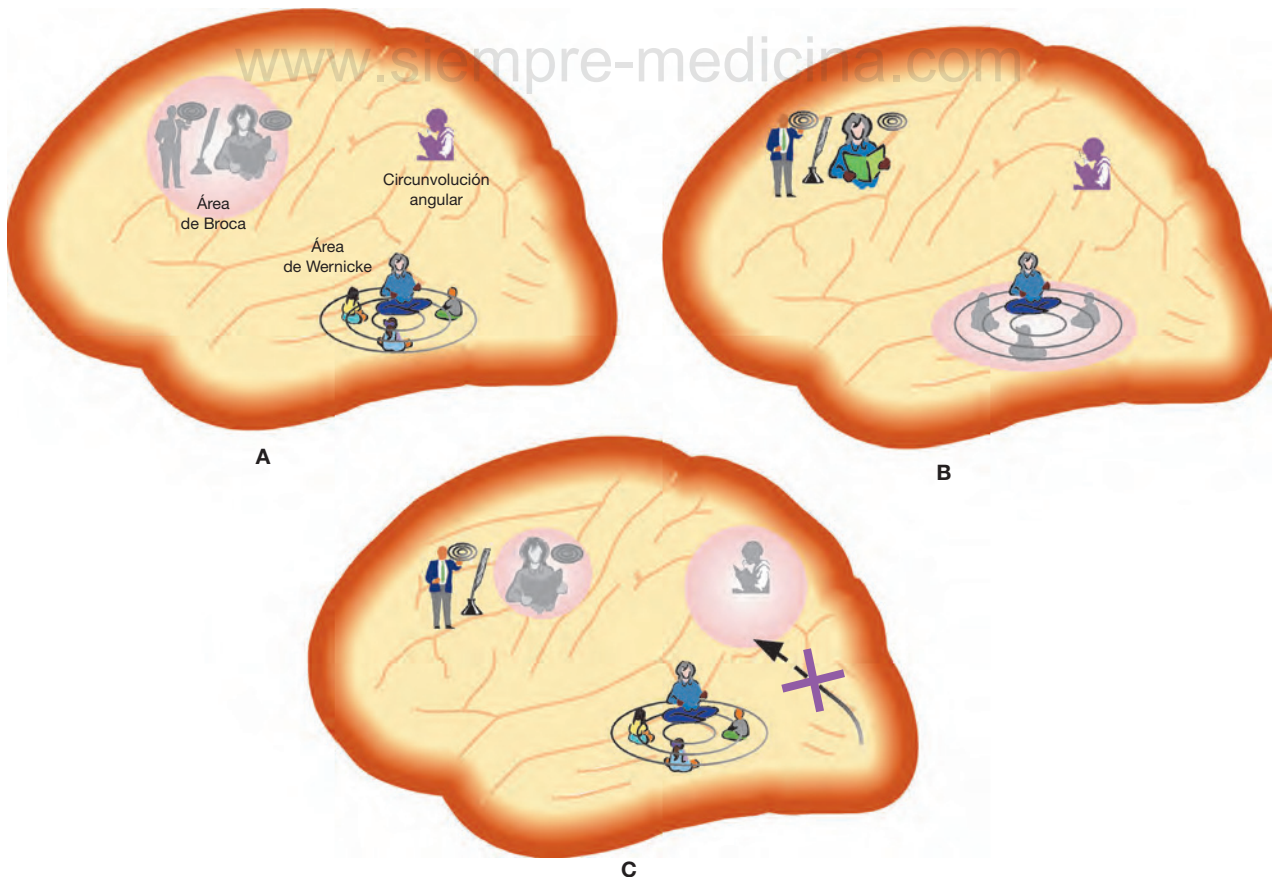


Figura 63-2 Representación idealizada de la afasia de Broca (A), afasia de Wernicke (B) y alexia sin agrafia (C). Se representan incluidas en los círculos rosados las actividades del lenguaje alteradas en cada modalidad de afasia (compárese con la fig. 63.1).

piado en el contexto de su discurso); b) la escritura también está muy deteriorada por el uso de parafasias (tiene la misma explicación que la jergafasia); c) *no se comprende el significado del lenguaje oral*, que es la manifestación cardinal de la afasia de Wernicke, y d) como a menudo la lesión del área de Wernicke se extiende hasta la circunvolución angular (implicada en la comprensión del significado de los símbolos del lenguaje escrito), el paciente suele ser incapaz de leer. El enfermo no es consciente de su incapacidad y por ello no tiende a corregir el defecto, mostrando extrañeza o impaciencia al no ser comprendido por las personas de su entorno.

- **Afasia global:** existe una pérdida tanto de la comprensión como de la expresión del lenguaje (*afasia mixta*), causada por lesiones extensas del hemisferio dominante que afectan simultáneamente a las áreas de Broca y de Wernicke. En la práctica, muchas afasias son de tipo mixto.

Junto con los trastornos afásicos analizados hasta aquí, en los que se presentan conjuntamente alteraciones del habla y de la escritura, existen otras situaciones que pueden catalogarse de **afasias selectivas**, en las cuales se altera de forma aislada el lenguaje oral o el escrito, e incluso algún aspecto particular de cada uno de ellos:

- **Afasia nominal (anomia):** se caracteriza por la incapacidad para denominar objetos a través del habla y de la escritura, como si el paciente hubiese perdido la memoria (por ello algunos también la denominan *afasia amnésica*). Este tipo de afasia no es característico de una lesión focal concreta del hemisferio dominante, y aunque generalmente se observa en los trastornos corticales difusos, un cierto grado de anomia es frecuente en cualquier tipo de afasia. La expresión oral espontánea es fluida, pero con pausas y circunloquios (rodeo de palabras para dar a entender algo que hubiera podido expresarse más brevemente) cuando el individuo trata de hallar el nombre deseado.
- **Afasia de conducción:** se caracteriza por la *incapacidad para repetir palabras*, conservándose relativamente todos los otros aspectos del lenguaje; se ha atribuido a una desconexión entre el área de Broca y el área de Wernicke, por lesión del fascículo arqueado del hemisferio dominante.
- **Alexia sin agrafia** (fig. 63-2 C): el paciente no es capaz de leer un texto pero sí puede escribir, de ahí que también se la denomine *ceguera pura para las palabras*. Existe una desconexión entre el área visual primaria y la circunvolución angular del hemisferio dominante, de tal forma que esta última no recibe, para ser descifrados, los impulsos nerviosos que des-

encadena la visión de los símbolos de la escritura. Para que se presente este trastorno es preciso que, además, exista una lesión de la región posterior del cuerpo calloso, puesto que de esta forma también se intercepta el acceso a la circunvolución angular de la información captada por el área visual primaria del hemisferio no dominante (el derecho).

- **Acalculia:** es la incapacidad de realizar cálculos aritméticos debido a que no se interpreta específicamente el significado de los símbolos matemáticos.

En el curioso *síndrome de Gerstmann* se combinan alexia, agrafia, acalculia, incapacidad de reconocimiento de los dedos de la mano del paciente y carencia de orientación derecha-izquierda (imposibilidad de saber si las extremidades del paciente o del explorador están situadas en la parte derecha o izquierda del cuerpo); los tres primeros datos citados se explican por la lesión de la circunvolución angular, y los otros dos por la afectación de la red parietofrontal (v. más adelante).

PATOLOGÍA DE LA FUNCIÓN PRÁXICA: APRAXIA

Gran parte de los movimientos habituales tienen cierta complejidad y son el resultado de una suma de actos motores simples, organizados y combinados entre sí siguiendo una secuencia adecuada (esquema motor o patrón del movimiento). Estas destrezas motoras precisan un aprendizaje o praxis, que depende de una serie de estructuras del hemisferio dominante, representadas en la figura 63-3.

En la **exploración de la función práxica** se valora la destreza del individuo para realizar determinados movimientos complejos en respuesta a una orden del explorador (estímulo oral), o para imitarlos (estímulo visual), por ejemplo, mediante:

- **Pruebas gestuales** de las extremidades (p. ej., saludar) o de la región bucofacial (p. ej., silbar, emitir el ruido de un beso).
- **Actividades manipulativas** disponiendo del objeto real o simulando su uso (p. ej., usar un cepillo de dientes o unas tijeras, apagar una llama).

La **apraxia** es la incapacidad para realizar movimientos voluntarios complejos que requieren un aprendizaje previo. Aunque la apraxia puede manifestarse espontáneamente (p. ej., al manipular objetos, como los cubiertos de mesa), el paciente muchas veces no se percató del trastorno y no lo refiere a otras personas, por lo que para identificarlo hay que recurrir a alguna de las pruebas que se acaban de mencionar. La apraxia es un trastorno del nivel más alto de perfección de la motricidad voluntaria (v. fig. 55-2), lo que presupone que está conservada la

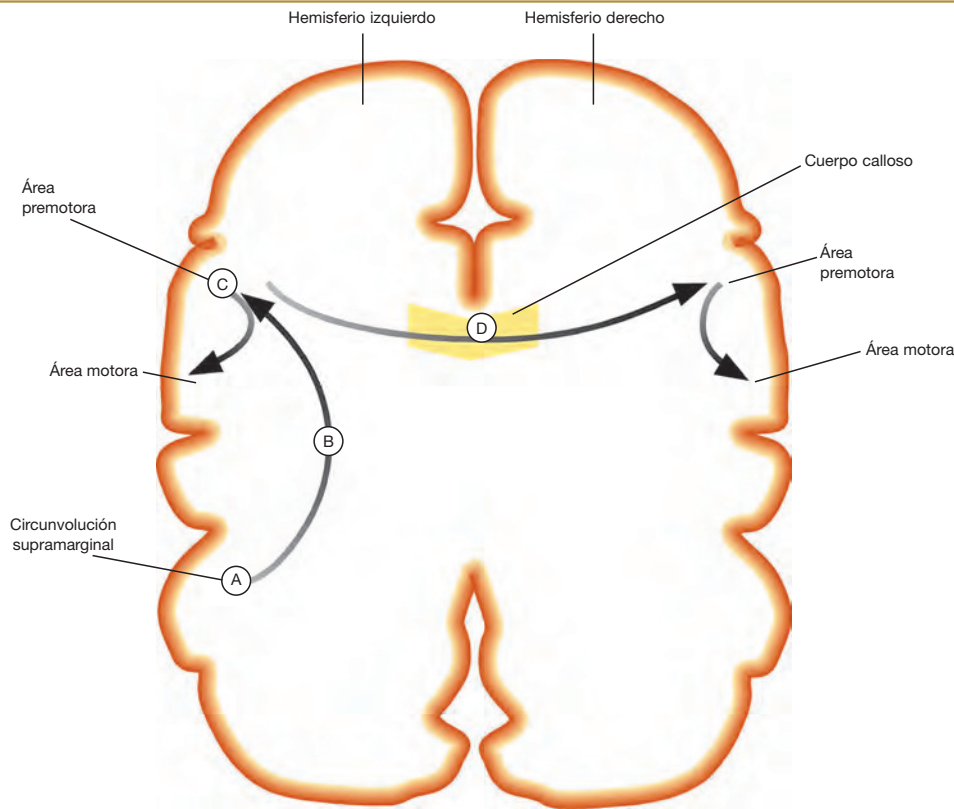


Figura 63-3 Estructuras que intervienen en la función práxica y localización de las lesiones causantes de apraxia. A medida que se repite un determinado movimiento complejo, se va elaborando un «programa» que contiene el esquema motor específico de dicho movimiento; y, siguiendo un símil cibernético, el programa se almacena en la «memoria» de la corteza cerebral, concretamente en un «centro de la praxis» ubicado en la circunvolución supramarginal del lóbulo parietal del hemisferio dominante. Una vez aprendido el movimiento, para volver a realizarlo sólo es preciso activar en el centro de la praxis el programa específico de su esquema motor, ya sea de forma voluntaria o bien en respuesta a una orden oral o visual (el centro de la praxis mantiene conexiones con las áreas del lenguaje, no representadas en la figura). La información que contiene el programa se transmite desde dicho centro hasta las áreas premotora y motora homolaterales (hemisferio izquierdo) y, a través del cuerpo caloso, a las áreas homónimas del hemisferio derecho. En ese momento se ejecuta el esquema motor y se desarrolla el movimiento deseado. Obsérvese que el centro de la praxis dirige los movimientos complejos de ambos hemicuerpos. A: lesión del centro de la praxis; B: desconexión del centro de la praxis con el área premotora del hemisferio dominante; C: lesión del área premotora del hemisferio dominante; D: lesión del cuerpo caloso.

capacidad para llevar a cabo los actos motores simples que integran el acto motor más complejo; por ello sólo se podrá hablar de apraxia si no existe debilidad muscular (trastorno de las neuronas motoras, de la transmisión neuromuscular o del músculo estriado), ataxia o patología del sistema extrapiramidal.

El paradigma es la denominada **apraxia ideomotora**, como resultado de una lesión neurológica en diversos niveles anatómicos:

- **Lesión del centro de la praxis** (fig. 63-3 A): lleva consigo la pérdida de los programas que contienen los esquemas motores necesarios para desarrollar movimientos complejos. La *apraxia es bilateral*, es decir, se localiza en ambos hemicuerpos. Por su proximidad con el centro de la praxis, también suele lesionarse el área de Wernicke, y el paciente, además de ser apráxico, es afásico y ni siquiera comprende las

órdenes verbales que se le transmiten para explorar su función práxica.

- **Desconexión del centro de la praxis con el área premotora del hemisferio dominante** (fig. 63-3 B): en esta circunstancia el programa del esquema motor puede ser activado en el centro de la praxis, pero la información que contiene no se transmite a los centros efectores. Como en el caso anterior, la *apraxia es bilateral*.
- **Lesión del área premotora del hemisferio dominante** (fig. 63-3 C): en teoría, su expresión sería similar a la de las lesiones consideradas en los dos epígrafes precedentes; sin embargo, como también suele afectarse el área motora adyacente (izquierda), la apraxia sólo se detecta en el *hemicuerpo izquierdo*, que es el que no está paralizado.
- **Lesión del cuerpo caloso** (fig. 63-3 D): la apraxia afecta exclusivamente al *hemicuerpo izquierdo*, al

no llegar la información del acto motor al hemisferio cerebral derecho.

PATOLOGÍA DE LA RED OCCIPITOTEMPORAL

La red occipitotemporal interviene en el reconocimiento de personas y objetos, ya sea al verlos o al escuchar los sonidos que producen. Su patología se manifiesta por **agnosia sensorial**. De forma genérica, se entiende por agnosia (falta de «gnosis» o reconocimiento) la dificultad para identificar tanto las sensaciones que provocan estímulos sensitivos y sensoriales, como la naturaleza de los propios estímulos; es un signo que indica la existencia de una afectación específica de las áreas de asociación sensitivas y sensoriales, siempre que estén íntegras las correspondientes áreas primarias que perciben los estímulos y las vías nerviosas que los transmiten a las áreas asociativas. La agnosia sensitiva se estudia con la patología de la red parietofrontal. Y en cuanto a las agnosias sensoriales, tienen interés clínico la visual, que es la más importante, y la auditiva. Dependiendo del material visual que no se reconoce, se distinguen las siguientes variedades de **agnosia visual**:

- *Prosopognosia* (del griego *prosopon* = cara): es una agnosia para rostros o fisionomías previamente reconocidas (p. ej., el enfermo no identifica a una persona por su cara, pero sí puede reconocerla por su voz).
- *Agnosia visual para objetos*: se reconocen mejor los objetos reales que sus dibujos o fotografías.
- *Alexia sin agrafia*: además de constituir una modalidad de afasia, también puede considerarse conceptualmente como una agnosia visual específica para los símbolos de la escritura; es consecuencia de una desconexión entre el área visual primaria y la circunvolución angular (red asociativa perisilviana).

La **agnosia auditiva** consiste en la incapacidad para identificar el origen de sonidos previamente conocidos (se presupone que el paciente no padece sordera); así, no se identifica el objeto que produce sonidos ambientales comunes (p. ej., un coche, oyendo el ruido del motor), aunque éstos se oyen y se localizan en el espacio.

PATOLOGÍA DE LA RED PARIETOFRONTAL

La red parietofrontal es la encargada del reconocimiento de las sensaciones provocadas por estímulos sensitivos que actúan sobre la superficie cutánea y las estructuras corporales profundas, así como de la identificación de los propios estímulos. Este proceso permite reconocer nuestra imagen corporal y su relación con el

entorno, es decir, la orientación espacial o «plano de situación» de nuestro cuerpo en el espacio.

Las manifestaciones patológicas de mayor relevancia clínica son las derivadas de una lesión parietal del hemisferio no dominante. En el capítulo 59 ya se han descrito la pérdida de la topognosia, la grafestesia y la este-reognosia, así como los fenómenos de negligencia y extinción sensitivas. En este momento hay que referirse a otras agnosias, mal llamadas «apraxias» para vestirse o de la construcción, porque la función práxica está conservada:

- **Apraxia para vestirse**: es la dificultad para colocarse correctamente las prendas de vestir (p. ej., el paciente introduce las extremidades en partes inadecuadas de la ropa), ya que no se reconoce la propia imagen corporal ni la relación con su entorno, y por ello le es imposible alinear el eje de su cuerpo con el eje de las prendas de vestir.
- **Apraxia de la construcción**: se trata de una incapacidad para copiar figuras geométricas, ya sea dibujándolas o construyéndolas con palillos o piezas de madera, porque el enfermo es incapaz de reconocer la disposición espacial de los objetos.

PATOLOGÍA DE LA RED LÍMBICA

Entre otras funciones, la red límbica o sistema límbico (hipocampo, corteza olfatoria, amígdala, ciertas regiones del tálamo, hipotálamo y núcleo estriado) interviene en la génesis de las emociones y en la adquisición y conservación de la memoria reciente. La manifestación fundamental de su patología es una **pérdida de la memoria (amnesia) reciente**, que se pone en evidencia cuando se solicita al paciente que recuerde tres palabras al cabo de 3-5 min de haberlas pronunciado el explorador. También se suele afectar la memoria episódica, que se refiere a experiencias acaecidas en un momento concreto («¿Qué hizo la semana pasada?»). Las lagunas de memoria tienden a rellenarse con información inventada y a veces inverosímil; este hecho se conoce como *fabulación*.

PATOLOGÍA DE LA RED PREFRONTAL

La red prefrontal la configuran no sólo el área prefrontal (parte anterior del lóbulo frontal, por delante de la corteza motora), sino también amplias zonas corticales y subcorticales (corteza límbica y paralímbica, tálamo, sistema extrapiramidal) que establecen conexiones con ella. Sus funciones específicas comprenden aspectos como la atención, el razonamiento, la motivación y el comportamiento.

El concepto clásico de síndrome frontal (o síndrome prefrontal, que es sinónimo) como un conjunto de signos y síntomas debidos específicamente a una lesión del área prefrontal (parte anterior del lóbulo frontal, por delante de la corteza motora) es equívoco, ya que dichas manifestaciones también se pueden observar aunque dicha región anatómica esté intacta. Esto se explica porque, de acuerdo con el concepto anatomofuncional de red neural, la afectación de cualquiera de las estructuras que integran la red prefrontal, que sobrepasan ampliamente los límites del lóbulo frontal, o de las redes que se relacionan con ella, puede tener las mismas consecuencias que las que produciría una lesión exclusivamente frontal. Por tanto, es preferible hablar de **síndrome de la red prefrontal**; se comprende, asimismo, que dicho síndrome sea una forma de presentación clínica habitual de los trastornos que afectan de forma difusa a la corteza cerebral (v. más adelante). Sus manifestaciones más características son:

- **Déficit de atención:** el paciente experimenta una dificultad progresiva para llevar a cabo tareas mentales que exigen concentración (p. ej., contar dígitos en sentido inverso); se distrae fácilmente, y su actividad se enlentece a medida que avanza el ejercicio solicitado, hasta que finalmente lo interrumpe. Como consecuencia de la falta de atención, el sujeto tampoco puede recordar al cabo de unos segundos la secuencia de los dígitos (*pérdida de la memoria inmediata*).
- **Abulia:** consiste en apatía intensa, pérdida de iniciativa y curiosidad, y negligencia del aseo personal.
- **Desinhibición:** el paciente no inhibe comportamientos inadecuados en su contexto social y cultural, y tiende, además, a presentar una jocosidad inapropiada (*moria*). En suma, carece del «sentido común» más elemental, no aprende de sus experiencias negativas y se obstina en mantener una conducta anormal.
- **Reflejos primarios:** se trata de reflejos primarios desde el punto de vista filogenético, que han sido inhibidos con la evolución; incluyen el reflejo de hociqueo despertado por el contacto con la región peribucal, el reflejo de succión desencadenado al situar un objeto entre los labios o el reflejo de prensión de objetos colocados en las manos.
- **Vejiga espástica** (v. cap. 60): es consecuencia de una alteración bilateral de la red prefrontal.

PATOLOGÍA CORTICAL DIFUSA

Su expresión clínica puede ser un estado confusional o coma, que son situaciones de presentación aguda que se estudian en el capítulo 64; o bien una **demencia**, que

se define como un síndrome de carácter orgánico y persistente debido a una pérdida neuronal continua, y caracterizado por el deterioro progresivo, no brusco, y global de las funciones cognitivas (pensamiento, razonamiento y juicio, memoria, capacidad de mantener la atención y la concentración, orientación en el tiempo y en el espacio, lenguaje, etc.), estando preservado el grado de vigilia. La definición de demencia implica la existencia de un desarrollo intelectual normal antes de establecerse el deterioro cognitivo y, por tanto, se excluyen las situaciones de retraso mental.

Para realizar una valoración cuantitativa de la demencia se dispone de pruebas psicométricas de **exploración de las funciones cognitivas**, mediante escalas de puntuación; una de las más utilizadas es el denominado *Mini-mental Test*.

Las dos modalidades más frecuentes son la **demencia multiinfarto**, de origen isquémico, que se estudia en el capítulo 66, y la **enfermedad de Alzheimer**. Un hecho característico de esta última es la presencia en la corteza cerebral de *placas seniles* constituidas por el depósito de oligómeros de una sustancia proteica llamada amiloide A β , que es neurotóxica, en parte, porque su presencia genera una respuesta inflamatoria, con la consiguiente muerte celular; además, el depósito de amiloide A β en la pared de las arteriolas cerebrales produce isquemia, lesión y muerte celular (angiopatía amiloidea). Asimismo, en la enfermedad de Alzheimer se han detectado *ovillos neurofibrilares* en el citoplasma de las neuronas; se trata de acumulaciones de fibrillas constituidas por una proteína asociada a los microtúbulos, la proteína Tau, que, además, está hiperfosforilada por efecto de la amiloide A β ; la agregación intraneuronal de Tau altera el citoesqueleto y contribuye a la muerte celular. Finalmente, otro detalle patológico es una depleción de acetilcolina (probablemente por degradación de neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert), que se ha puesto en relación especialmente con los trastornos de la memoria.

Las manifestaciones de la demencia son el resultado de sumar las correspondientes a la lesión de cada una de las redes neurales estudiadas en este capítulo y suponen una limitación progresiva de las relaciones del enfermo con sus ámbitos social, laboral y familiar:

- **Déficit de memoria:** es el dato clínico más precoz de la demencia; se afecta en particular la memoria reciente y la inmediata (esta última se pierde por un déficit de atención).
- **Síndrome afásico-aprático-agnóstico:** es la suma, en diversas combinaciones, de cada uno de los defectos que lo integran.
- **Desorientación en el tiempo y en el espacio.**
- **Trastornos de la motivación y del comportamiento** (p. ej., abulia, desinhibición).

PUNTOS CLAVE

- En la corteza cerebral se distinguen la corteza sensitivomotora primaria y la corteza asociativa, formada por una serie de redes neurales interconectadas entre sí.
- La patología de la red perisilviana del hemisferio dominante, de la que dependen el lenguaje y la realización de actos motores complejos, da lugar a afasia y apraxia.
- Afasia: trastorno del lenguaje en personas que previamente habían adquirido un lenguaje normal; su origen es una afectación de las estructuras neurológicas centrales que lo procesan.
- La afasia motora o de Broca se caracteriza por un defecto de la expresión del lenguaje oral y escrito, estando conservada la comprensión de ambas formas de lenguaje.
- La afasia sensitiva o de Wernicke se caracteriza por un defecto para comprender el significado del lenguaje oral.
- Apraxia: incapacidad para realizar movimientos voluntarios complejos que requieren aprendizaje previo, siempre que esté conservada la capacidad para llevar a cabo los actos motores simples que los integran.
- La patología de la red occipitotemporal se manifiesta por agnosia sensorial, o dificultad para identificar las sensaciones que provocan los estímulos sensoriales; presupone la integridad de las áreas primarias que perciben los estímulos y las vías nerviosas que los transmiten a las áreas asociativas. Las agnosias sensoriales más relevantes son la visual y la auditiva.
- La manifestación fundamental de la patología de la red límbica es la pérdida de la memoria reciente.
- Las manifestaciones de la patología de la red prefrontal son déficit de atención, abulia, desinhibición, aparición de reflejos primarios y vejiga espástica.
- Demencia: síndrome de carácter orgánico, adquirido y persistente, en el que, existiendo un desarrollo intelectual previo normal, se presenta un deterioro progresivo de las funciones cognitivas con conservación del grado de vigilia. Las dos formas fundamentales de demencia son la enfermedad de Alzheimer y la demencia multiinfarto.
- Las manifestaciones principales de la demencia son déficit de memoria, síndrome afásico-aprático-agnóstico y desorientación temporoespacial.

MÉTODOS DE EXPLORACIÓN

COMA

Diferenciación clínica del coma

ESTADOS RELACIONADOS CON EL COMA

ESTADO CONFUSIONAL AGUDO

Manifestaciones

SÍNCOPE

EPILEPSIA

Manifestaciones

TRASTORNOS DEL SUEÑO

Insomnio

Hipersomnia

Parasomnias

Alteración de los ciclos sueño-vigilia

nido de la conciencia, que comprende las funciones cognitivas, adscritas exclusivamente a la corteza cerebral (v. cap. 63), entre las que se incluyen el pensamiento, el razonamiento y el juicio, la memoria, la capacidad de mantener la atención y la concentración, la orientación en el tiempo y el espacio, el lenguaje, etc.

MÉTODOS DE EXPLORACIÓN

Los principales datos que se deben valorar en la **exploración física** son los siguientes:

- *Patrón respiratorio* (v. cap. 20).
- *Pupilas*: tamaño, simetría y reflejo fotomotor (v. cap. 60).

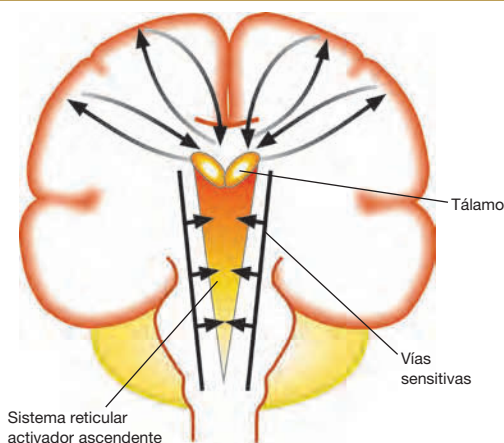


Figura 64-1

Esquema de las estructuras que mantienen el nivel de conciencia e interrelaciones entre ellas. La vigilia surge y se mantiene por impulsos nerviosos que nacen en el sistema reticular activador ascendente, constituido por neuronas distribuidas desde el tronco del encéfalo hasta el tálamo, y que se proyectan de forma difusa sobre la corteza cerebral. A su vez, el sistema reticular recibe impulsos aferentes procedentes de la corteza cerebral (fibras corticoreticulares) y de las vías sensitivas (haz espino-retículo-talámico), que contribuyen a activar el sistema reticular.

La conciencia supone la capacidad de conocerse uno mismo y de tener conocimiento de su entorno, además de responder adecuadamente a influencias externas, como órdenes verbales o estímulos dolorosos. Aunque quizá pueda parecer un enfoque demasiado simplista, desde un punto de vista práctico es útil distinguir dos conceptos: *a) nivel de conciencia*, que es el grado de vigilia o alerta que presenta el individuo y su capacidad de respuesta a los estímulos externos, aspectos todos ellos dependientes de la integridad del sistema reticular activador ascendente y de la corteza de los hemisferios (fig. 64-1), y *b) conte-*

- **Sistema oculomotor:** se analizan los movimientos conjugados de los ojos (*conjugación de la mirada horizontal*) (fig. 64-2) y los reflejos oculares. Estos últimos son dos: *reflejo oculocefálico*, que consiste en que, al realizar un giro de la cabeza, los ojos se desplazan en sentido opuesto al de dicha rotación (fig. 64-3), respuesta que se denomina movimiento en «ojos de muñeca»; y *reflejo oculovestibular*, que se explora irrigando con agua fría el conducto auditivo, lo que provoca la estimulación del vestíbulo y la consiguiente desviación lenta de los ojos hacia el lado irrigado, a la que le siguen oscilaciones oculares rápidas hacia el lado contrario. La integridad anatómica del tronco del encéfalo (centro de la mirada lateral, núcleos vestibulares y de los pares oculomotores) es la condición indispensable para que ambos reflejos estén conservados. Hay que advertir, no obstante, que en el sujeto consciente no se provoca el reflejo oculocefálico porque está inhibido por la corteza cerebral.
 - **Tono muscular** (v. cap. 55) y **postura de las extremidades**, ya sea la adoptada de forma espontánea o tras un estímulo doloroso.
- En cuanto a las **exploraciones complementarias** indicadas para el estudio de la patología de la conciencia, las más relevantes son:
- **Estudios electrofisiológicos:** para determinar si el origen del trastorno es focal o difuso, tiene utilidad el *electroencefalograma* (EEG), que es el registro de la actividad eléctrica cerebral, obtenido mediante varios electrodos situados sobre la piel del cráneo; en un adulto sano, despierto y con los ojos abiertos predominan las ondas α en las regiones encefálicas posteriores (ritmo α del EEG, cuya frecuencia es 8-12 Hertz [Hz = ciclos/s]), y las ondas β (ritmo β , a una frecuencia superior a 12 Hz) en las áreas anteriores, mientras que durante el sueño aparecen ondas cuya frecuen-

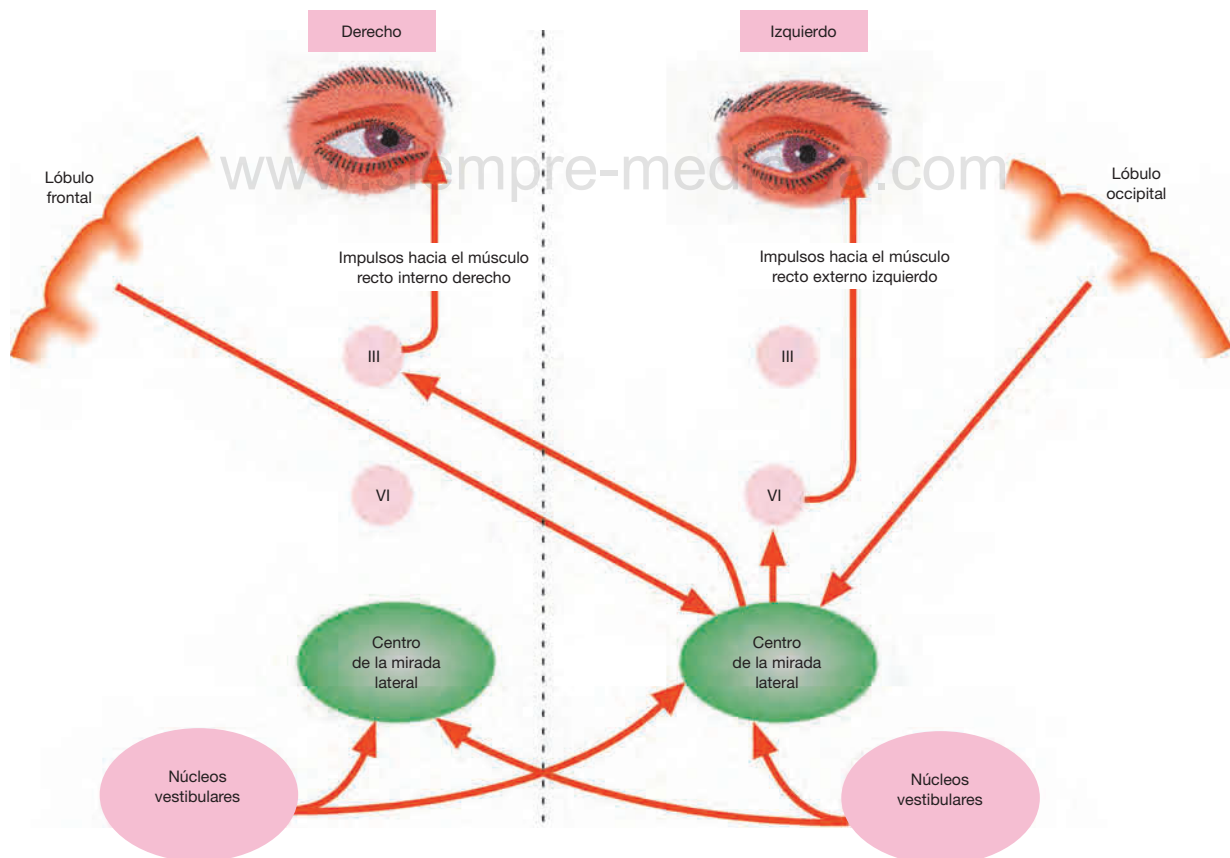


Figura 64-2 Estructuras que intervienen en la coordinación de los movimientos conjugados horizontales de los ojos (se representa la mirada hacia la izquierda). Los movimientos conjugados horizontales de los ojos están coordinados por dos centros de la mirada lateral, ubicados uno a cada lado de la protuberancia, que reciben impulsos nerviosos de la corteza del lóbulo frontal contralateral y del lóbulo occipital homolateral. Desde cada centro de la mirada lateral surgen eferencias que se proyectan sobre el núcleo del VI par craneal homolateral, que inerva el músculo recto externo, desviando hacia fuera el globo ocular del mismo lado, y sobre el núcleo del III par contralateral, que inerva el recto interno y determina una desviación hacia dentro del globo ocular contralateral. Las conexiones entre el centro de la mirada lateral y los núcleos vestibulares intervienen en los reflejos oculocefálico y oculovestibular.

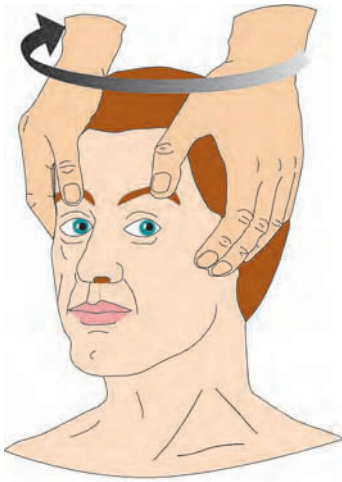


Figura 64-3 Reflejo oculocefálico. La flecha indica el sentido de la rotación pasiva de la cabeza.

cia es cada vez más lenta (ritmo θ , de 4-8 Hz; ritmo δ , de 0-4 Hz).

Teniendo en cuenta las conexiones entre las vías sensitivas y el sistema reticular activador ascendente, para evaluar la integridad de las estructuras del tronco del encéfalo tiene interés estudiar los *potenciales evocados somatosensoriales*.

Para analizar las alteraciones del sueño se dispone de la *polisomnografía*, que es el registro continuo y simultáneo de la actividad cardíaca (electrocardiograma), cerebral (EEG), muscular (electromiograma), de los movimientos oculares (electrooculograma) y respiratorios, del flujo aéreo y de la saturación de la hemoglobina por el oxígeno en la sangre.

- **Tomografía computarizada y resonancia magnética:** estos estudios de imagen nos informan sobre posibles lesiones neurológicas determinantes del trastorno de la conciencia.

COMA

Es un estado de abolición de la conciencia que no revierte con estímulos externos. En términos simples: el paciente está dormido y es imposible despertarlo.

Conociendo las bases anatomofuncionales de la conciencia, para producirse un coma se precisa, al menos, una de las siguientes condiciones: *a) afectación de los hemisferios cerebrales*, lo que impide su activación por el sistema reticular activador ascendente, y *b) alteración del propio sistema reticular activador ascendente*, desde la región talámica hasta el tronco del encéfalo. De acuerdo con estas premisas, se diferencian dos grandes tipos de coma: estructural y metabólico (fig. 64-4).

El **coma estructural** se denomina así porque su causa es una lesión de naturaleza vascular (p. ej., hemorragia cerebral, isquemia cerebral difusa), tumoral o infecciosa (p. ej., absceso cerebral) de las estructuras responsables de la vigilia. Dependiendo de la localización del daño neurológico, se distinguen dos tipos de coma estructural:

- **Coma estructural supratentorial:** la lesión se halla por encima del tentorio (tienda del cerebelo). Para que se produzca coma deben estar afectados los dos hemisferios cerebrales; y si tan sólo lo está uno de ellos, la lesión hemisférica debe ser lo suficientemente extensa y profunda como para implicar también a la formación reticular talámica.
- **Coma estructural infratentorial:** en este caso existe una lesión de las estructuras troncoencefálicas pertenecientes al sistema reticular activador ascendente. Dicha lesión puede ser exclusiva de dicho sistema (p. ej., una hemorragia protuberancial) o el resultado de la compresión ejercida sobre el mismo por una masa localizada en estructuras infratentoriales vecinas (p. ej., hematoma cerebeloso). Como en ambas circunstancias los trastornos estructurales se limitan al infratentorio, es apropiado utilizar la denominación *coma infratentorial primario* para referirse a este tipo de trastorno de la conciencia. Sin embargo, es mucho más frecuente que el daño troncoencefálico lo provoque una hernia transtentorial, que, como se describe en el capítulo 66, consiste en el desplazamiento de tejido cerebral a través del tentorio, afectando sucesivamente al mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo; en esta situación es pertinente hablar de *coma infratentorial secundario*. Este tipo de coma será el que se tome más adelante como modelo para el estudio del coma infratentorial.

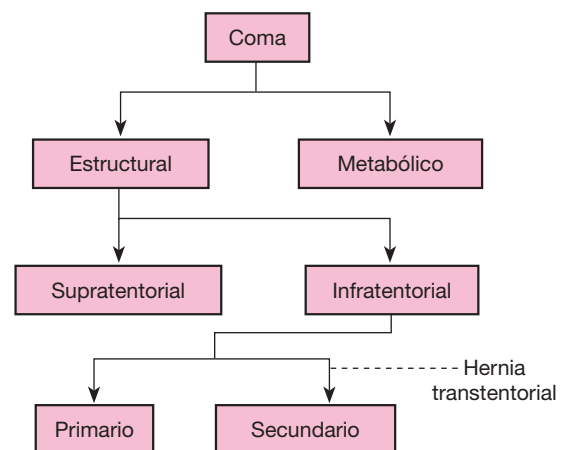


Figura 64-4 Tipos elementales de coma.

El **coma metabólico** obedece en último término a dos mecanismos: *a) depleción energética difusa* (tanto de las neuronas de la corteza cerebral como del sistema reticular), lo cual altera el funcionamiento de los mecanismos que mantienen los gradientes iónicos transmembrana normales (p. ej., bomba Na^+/K^+ ATPasa), y *b) inhibición de la neurotransmisión fisiológica*. Las causas del coma metabólico son muy diversas: isquemia, hipoxia, hipercapnia, insuficiencia hepática, renal o tiroidea, trastornos metabólicos (hidroelectrolíticos, del equilibrio acidobásico, hipoglucemia, déficit de vitamina B_1), efecto de sustancias tóxicas exógenas (p. ej., alcohol, mórnicos, benzodiazepinas, barbitúricos), etc.

Entre las causas de coma metabólico también se suele incluir la meningitis, la encefalitis o la hemorragia subaracnoidea. En estas circunstancias, el calificativo «metabólico» parece inapropiado; sin embargo, aunque algunos de estos procesos patológicos lesionan las estructuras involucradas en la vigilia, tiene más trascendencia la depresión del nivel de conciencia que originan

por mecanismos no lesivos, entre los cuales se incluyen los efectos sobre la función neuronal de toxinas bacterianas o de citocinas proinflamatorias.

DIFERENCIACIÓN CLÍNICA DEL COMA

Por la trascendencia que tiene para el pronóstico vital del enfermo, es prioritario diferenciar el coma estructural del coma metabólico; y dentro del primero, tiene importancia discriminar si es supratentorial o infratentorial.

Coma supratentorial

Los datos clínicos característicos son (tabla 64-1):

- *Patrón respiratorio de Cheyne-Stokes* (v. fig. 20-3).
- *Miosis pupilar bilateral* (fig. 64-5 A): se debe a la carencia de innervación simpática, por estar bloqueados los impulsos hipotalámicos descendentes, con el consiguiente predominio del efecto constrictor de la

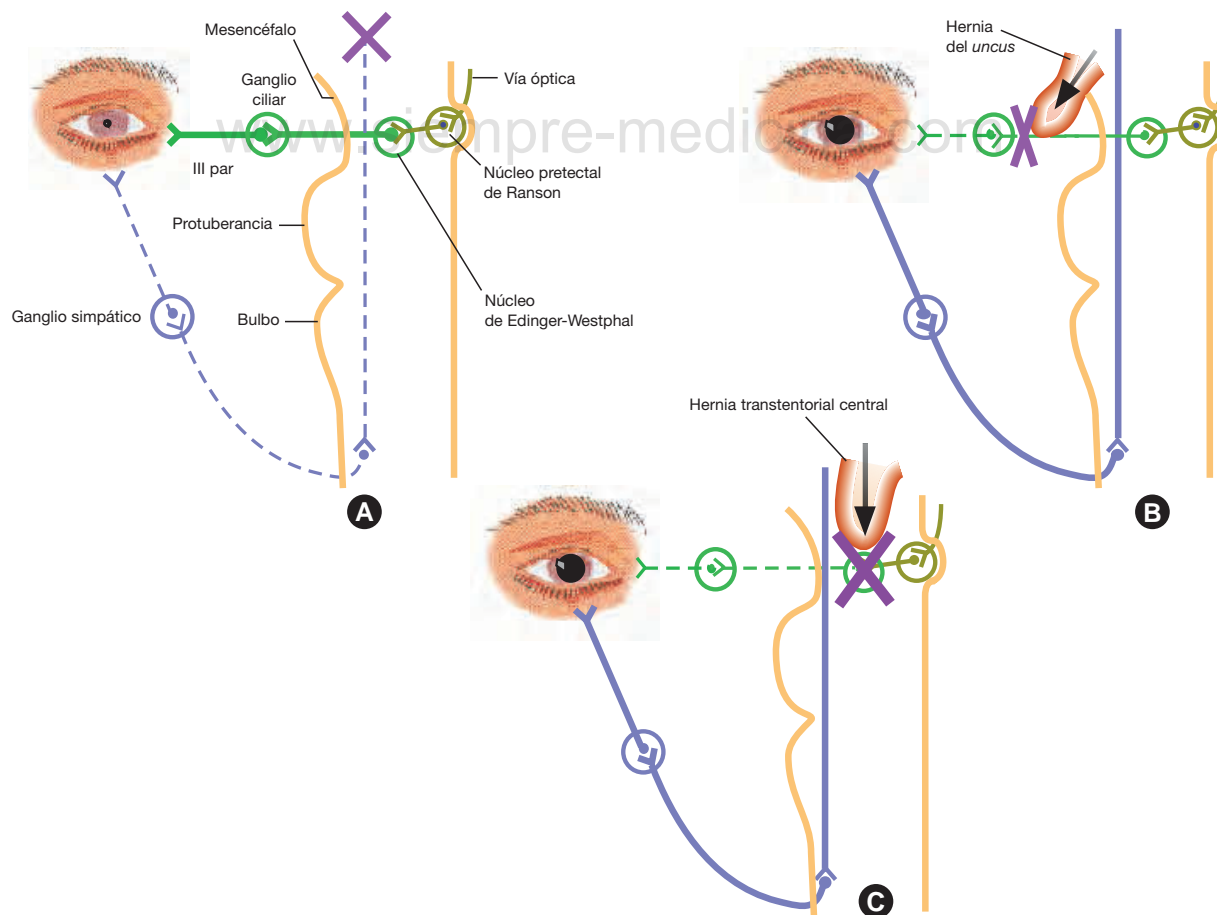


Figura 64-5 Cambios pupilares en el coma estructural (v. también fig. 60-3). A) Interrupción de la vía simpática por lesión supratentorial. B) Interrupción unilateral de la vía parasimpática por hernia del *uncus*. C) Interrupción bilateral de la vía parasimpática por hernia transtentorial central. En azul, fibras simpáticas de innervación pupilar; en verde, fibras parasimpáticas de innervación pupilar.

pupila ejercido por las fibras parasimpáticas asociadas al III par craneal. Además, la integridad de la inervación parasimpática de la pupila determina la *conservación del reflejo fotomotor*.

- **Sistema oculomotor:** si sólo se lesiona un hemisferio cerebral, aparece una *desviación de los ojos hacia el lado afectado*; se afirma en este caso que «los ojos miran la lesión» (p. ej., si se afecta el hemisferio derecho, quedan anulados los impulsos dirigidos desde el lóbulo frontal derecho al centro de la mirada lateral izquierdo, por lo que la desviación ocular será hacia la derecha) (fig. 64-2). El *reflejo oculo vestibular se conserva*, puesto que el tronco del encéfalo está intacto, y el *reflejo oculocefálico está presente*, porque desaparece la inhibición cortical sobre las estructuras troncoencefálicas responsables del mismo.
- **Postura de decorticación:** consiste en la flexión de los miembros superiores y extensión de los inferiores, por el aumento del tono muscular (espasticidad) que produce la lesión del haz corticorreticuloespinal.

Coma infratentorial secundario

El hecho fundamental del coma infratentorial secundario es el deterioro sucesivo de las funciones neurológicas troncoencefálicas en un sentido descendente, es decir, desde el mesencéfalo hasta el bulbo, por el efecto lesivo que ocasiona sobre dichas estructuras una hernia transtentorial. Las manifestaciones varían dependiendo del nivel afectado (tabla 64-1):

En el **mesencéfalo** la hernia transtentorial se expresa por los datos siguientes:

- **Variedad taquipneica de respiración de Kussmaul** (v. fig. 20-3): es un patrón respiratorio rápido y profundo que también suele denominarse hiperventilación central neurógena.
- **Pupilas:** su comportamiento difiere según el tipo de hernia. En la hernia transtentorial lateral o del

uncus del lóbulo temporal (v. también fig. 66-6) se comprime el III par homolateral a su salida del mesencéfalo, lo que produce *midriasis homolateral arreactiva*, ya que la única inervación que recibe la pupila de ese lado es la simpática (fig. 64-5 B). En la hernia transtentorial central (v. también fig. 66-6) el dato típico es una *midriasis bilateral arreactiva* por lesión de los núcleos parasimpáticos de Edinger-Westphal de ambos lados del mesencéfalo (fig. 64-5 C). A medida que se extiende el daño del mesencéfalo, se interrumpen todos los impulsos autónomos que discurren por él, y las pupilas adoptan una posición media, sin reflejo fotomotor; lógicamente, este comportamiento pupilar seguirá estando presente al irse afectando progresivamente niveles más bajos del tronco del encéfalo.

- **Reflejos oculocefálico y oculo vestibular abolidos:** esta alteración pone de manifiesto, sin más, la existencia de una lesión troncoencefálica y, por tanto, permanecerá cuando el daño neurológico avance en sentido descendente. El defecto del reflejo oculocefálico determina una falta de desplazamiento de los ojos en el sentido contrario al de la rotación de la cabeza.
- **Postura de descerebración:** las cuatro extremidades se hallan extendidas con aumento del tono muscular, ya que, al localizarse la lesión entre el núcleo rojo y los núcleos vestibulares, predomina la influencia facilitadora que ejerce sobre el tono muscular el haz vestibuloespinal.

En la **protuberancia** es típica la *respiración apnéustica* (v. fig. 20-3); el resto de manifestaciones son similares a las del nivel mesencefálico. Cuando se alcanza el nivel del **bulbo** aparecen *respiración atáxica* o de Biot (v. fig. 20-3), y *flacidez de las cuatro extremidades* por interrupción de todos los impulsos descendentes que rigen el tono muscular; el comportamiento de las pupi-

Tabla 64-1. Comportamiento de la respiración, las pupilas, los reflejos oculares, el tono muscular y la postura en el coma supratentorial y el coma infratentorial secundario

	Coma supratentorial	Coma infratentorial secundario		
		Mesencéfalo	Protuberancia	Bulbo
Respiración	Cheyne-Stokes	Taquipneica	Apnéustica	Atáxica
Pupilas	Miosis, reflejo fotomotor presente	Midriasis o posición media ^a Arreactividad	Posición media Arreactividad	Posición media Arreactividad
Reflejos oculocefálico y oculo vestibular	Conservados	Abolidos	Abolidos	Abolidos
Tono muscular y postura	Decorticación	Descerebración	Descerebración	Flacidez

^aMidriasis unilateral en la hernia del *uncus*; midriasis bilateral en la hernia transtentorial central; posición media en la lesión mesencefálica extensa.

las y los reflejos oculares es similar al descrito en el nivel protuberancial o mesencefálico.

Coma infratentorial primario

A menudo se constata *lateralidad neurológica* (p. ej., síndrome piramidal contralateral a la lesión o afectación de pares craneales del mismo lado), dado que la lesión causante de este tipo de coma suele ser circunscrita.

Una localización frecuente es la protuberancia, interrumpiéndose las fibras simpáticas descendentes destinadas a las pupilas, de modo que éstas adquieren un tamaño muy pequeño (*pupilas puntiformes*) pero conservan la reacción a la luz, ya que el mesencéfalo está intacto. También es posible que resulte dañado uno de los dos centros de la mirada lateral, predominando los impulsos emanados del centro intacto, lo que propicia una *desviación de los ojos hacia el lado contrario de la lesión*.

Finalmente, en el coma infratentorial primario los *reflejos oculovestibular y oculocefálico siempre están abolidos*, y las extremidades presentan una postura de descerebración o están flácidas, dependiendo del nivel de la lesión.

Coma metabólico

Las características más relevantes del coma metabólico se desglosan así:

- **Patrón respiratorio:** el centro respiratorio puede deprimirse en intoxicaciones, apareciendo una respiración superficial, lenta y regular; la acidosis metabólica puede acompañarse de un patrón respiratorio lento y profundo (respiración de Kussmaul).
- **Pupilas:** el tamaño pupilar habitualmente es normal; no obstante, en la intoxicación por opiáceos las pupilas son puntiformes pero reactivas.
- **Reflejos oculocefálico y oculovestibular conservados.**
- **Postura:** es posible observar una postura de descerebración en la hipoxia aguda.

ESTADOS RELACIONADOS CON EL COMA

Bajo esta denominación se incluyen situaciones patológicas que tienen en común una reacción defectuosa a los estímulos externos. Los ejemplos más característicos son los que se citan a continuación:

- **Estado vegetativo persistente** (entre su amplia sinonimia, el término más habitualmente usado es el de **síndrome apálico**): es consecuencia de una lesión difusa de la corteza cerebral, con preservación del tronco del encéfalo. Lo presentan algunos pacientes

que, tras unas semanas de hallarse sumidos en un coma genuino de origen estructural, abren los ojos espontáneamente o en respuesta a estímulos y, asimismo, mueven los ojos, aparentando seguir los objetos con la mirada. Aunque esto hace suponer que el paciente ha recobrado el estado de conciencia, no habla ni reconoce su entorno.

- **Síndrome «del cautiverio» (*locked-in*):** se produce por una oclusión de la arteria basilar, que determina la interrupción en la protuberancia de las vías motoras corticoespinal y corticobulbar y la lesión de los centros de la mirada lateral, pero respeta el sistema reticular activador ascendente. El enfermo es plenamente consciente del entorno que le rodea y de sí mismo, pero presenta parálisis de las cuatro extremidades y de la musculatura dependiente de los últimos pares craneales, lo que le mantiene mudo e inmóvil y sólo puede expresar su capacidad de comprensión y de comunicarse con su entorno mediante el parpadeo o por medio de movimientos verticales de los ojos.

ESTADO CONFUSIONAL AGUDO

En contraste con el concepto de coma, que es un defecto del nivel de conciencia (y paralelamente también se reduce su contenido), el estado confusional agudo es una situación en la que el hecho predominante es una alteración del contenido de la conciencia. Por tanto, en principio, el paciente mantiene la vigilia y reacciona a estímulos externos, aunque suelen invertirse los ciclos de sueño-vigilia, con agitación nocturna y somnolencia diurna.

El mecanismo que induce un estado confusional agudo es la **disfunción neuronal cortical difusa** debida a trastornos metabólicos diversos y a intoxicación o privación de fármacos o de sustancias de abuso. Como muchas de esas condiciones también pueden alterar el nivel de conciencia, es frecuente que un estado confusional agudo evolucione hacia el coma metabólico; o incluso, que algunas de ellas, como la hipoxia, provoquen necrosis cortical difusa y el consiguiente establecimiento de un coma estructural.

MANIFESTACIONES

Los datos clínicos que caracterizan un estado confusional agudo son variados, fluctuantes en su intensidad y reflejan la disfunción de cada una de las diversas redes neurales cerebrales (v. cap. 63):

- **Desorientación temporoespacial** (p. ej., el paciente no sabe qué día es ni dónde se encuentra) e incluso **autopsíquica** (el paciente no se reconoce).

- **Incapacidad para mantener la atención:** la consiguiente distracción del enfermo hace difícil o imposible entrevistarle.
- **Amnesia inmediata:** el paciente es incapaz de repetir al cabo de unos segundos una serie de dígitos; es consecuencia del defecto de atención mencionado, ya que la adquisición de la memoria inmediata es muy vulnerable a la distracción.
- **Pensamiento desestructurado:** se carece de conexiones coherentes entre las ideas que forman un razonamiento.
- **Alteraciones de la percepción:** a veces son las más destacadas del cuadro clínico global, en cuyo caso el estado confusional también recibe los nombres de *delirio* o *delirium*. Consisten, por ejemplo, en interpretaciones erróneas («una luz fluctuante es un incendio») o alucinaciones (el enfermo ve imágenes inexistentes); en el *delirium tremens*, que lo presentan individuos alcohólicos durante la abstinencia de alcohol, es típica la visualización de animales (zoopsia).

SÍNCOPE

El síncope (término de origen griego que significa cese, pausa) se define como una pérdida brusca de la conciencia y del tono postural de corta duración y recuperación espontánea y completa, sin secuelas neurológicas. El síncope es lo que se conoce en el lenguaje habitual como desmayo o lipotimia, y es un problema frecuente. A veces está precedido por una sensación de mareo y visión borrosa; puede ocurrir que estos síntomas no evolucionen hacia una pérdida completa de la conciencia, en cuyo caso se habla de **presíncope** (síncope frustrado).

El síncope es la expresión clínica más leve de una **isquemia cerebral difusa**. Siempre se debe a un descenso brusco de la presión de perfusión tisular global, equivalente a la presión arterial sistémica, hasta un límite (presión arterial inferior a 60 mm Hg) que sobrepasa la capacidad de autorregulación de la circulación encefálica. Teniendo en cuenta los factores determinantes de la presión arterial sistémica, en último término los dos hechos determinantes de un síncope son el descenso del gasto cardíaco o la disminución de la resistencia periférica total; es posible que coexistan ambos trastornos.

La **reducción primaria del gasto cardíaco** es debida a un problema del propio corazón (*síncope de origen cardíaco*); por ejemplo, bloqueo auriculoventricular de tercer grado (en este caso también se habla de síndrome de Adams-Stokes-Morgagni), infarto de miocardio o estenosis aórtica. A diferencia de otros tipos de síncope, que habitualmente acontecen en posición erecta, el de origen cardíaco puede aparecer en decúbito.

El **descenso de la resistencia periférica total** puede tener distintos orígenes:

- **Alteración de la respuesta simpática independiente del reflejo barorreceptor:** se incluye aquí la modalidad más frecuente de síncope, sobre todo en individuos jóvenes: el *síncope vasodepresor*, también conocido como vasovagal, que suele desencadenarse por emociones intensas, dolor, calor, etc. Es un síncope reflejo cuyos receptores y brazo aferente son mal conocidos, pero los impulsos llegan al núcleo del tracto solitario, y desde ahí se inhibe al centro vasomotor, por lo que la respuesta final es vasodilatación y bradicardia. Otra posibilidad es el denominado *síncope situacional*, que aparece, por ejemplo, durante la micción, al toser, o defecar; en estos casos, además de existir una hiperrespuesta refleja vagal, descende el retorno venoso y, consiguientemente, el gasto cardíaco, como consecuencia de un aumento de la presión intratorácica.
- **Reflejo barorreceptor inadecuado** (v. fig. 60-2): puede ocurrir que la respuesta simpática vasoconstrictora y taquicardizante emanada del centro vasomotor no llegue a ser suficiente para poder compensar la tendencia al descenso de la presión arterial que tiene lugar al adoptar la postura erecta. Debido a ello, la sangre tiende a acumularse en las extremidades inferiores al pasar del decúbito al ortostatismo, con lo cual disminuyen el retorno venoso y el gasto cardíaco, y descende la presión arterial con riesgo de síncope cuando el paciente se incorpora: *síncope por hipotensión ortostática*. Sus causas son trastornos del sistema nervioso autónomo, es decir, disautonomías, que alteran el propio reflejo barorreceptor; o bien la hipovolemia intensa, en la cual, aunque el reflejo barorreceptor funciona normalmente, su actividad no es suficiente para mantener una presión arterial normal en posición ortostática. En la disautonomía la hipotensión no se acompaña de taquicardia refleja, mientras que en la hipovolemia sí.

También cabe la posibilidad de que el reflejo barorreceptor, y la correspondiente inhibición de los impulsos simpáticos del centro vasomotor, se desencadenen incluso con un pequeño estímulo de los barorreceptores carotídeos, ocasionando vasodilatación (respuesta vasodepresora) y bradicardia (respuesta cardioinhibidora). Es lo que ocurre en el *síncope del seno carotídeo*, que se presenta en sujetos en los que, debido a una hipersensibilidad de dicha región vascular, basta una leve presión sobre la misma (p. ej., al afeitarse) para que se active la emisión de impulsos nerviosos inhibidores del sistema nervioso simpático a través del reflejo citado.

EPILEPSIA

El hecho definitorio de la epilepsia es la hiperexcitabilidad de un grupo de neuronas cerebrales (**foco epiléptico**), que se traduce por descargas paroxísticas, sincrónicas, de alta frecuencia y autolimitadas, y cursa con una serie de manifestaciones clínicas (motoras, sensitivas o de otro tipo) de presentación brusca que configuran la **crisis epiléptica**. Por definición, para que se hable de epilepsia las crisis deben ser recidivantes. Y se considera que existe un estado de mal epiléptico cuando la crisis es de larga duración o se repite con gran frecuencia, sin casi recuperación entre una y otra.

La epilepsia puede tener una causa identificable estructural (p. ej., lesión de origen vascular o tumoral), metabólica (p. ej., hipocalcemia, hipomagnesemia, hipoglucemia) o tóxica (intoxicación o abstinencia de drogas); o bien presentarse sin una causa concreta, aunque probablemente esté relacionada en estos casos con ciertos condicionantes genéticos. Cualquiera que sea su origen, la crisis epiléptica puede desencadenarse por estímulos luminosos, sonoros, estrés, fiebre, etc.

La hiperexcitabilidad neuronal, y las consiguientes descargas paroxísticas que acarrea, se deben a que, de forma súbita, las neuronas del foco epiléptico presentan un **cambio paroxístico de despolarización (PDS)** en virtud del cual se alcanza en ellas más fácilmente el grado de despolarización parcial (lo que se denomina potencial postsináptico excitador, equivalente al concepto de potencial umbral) necesario para provocar la despolarización total de la célula. La causa de este fenómeno es un *predominio de la neurotransmisión excitadora sobre la inhibidora* debido a un defecto de aporte del neurotransmisor inhibidor ácido γ -aminobutírico (GABA) o a un menor número de receptores del mismo en las neuronas del foco epiléptico, o bien a un exceso del neurotransmisor excitador glutamato o a una mayor sensibilidad de sus receptores neuronales. La actividad eléctrica excesiva del foco epiléptico tiende a ser inhibida por neuronas gabaérgicas circundantes al mismo, pero los impulsos del foco pueden llegar a superar esa «barrera» inhibidora gabaérgica y, en ese caso, la hiperexcitabilidad se propaga a otras estructuras nerviosas contiguas o distantes, siguiendo diversas vías que se consideran en el siguiente epígrafe. El cese de la hiperexcitabilidad de las neuronas del foco posiblemente es la consecuencia de un «agotamiento» neuronal o del predominio de las influencias inhibitoras gabaérgicas que se ejercen sobre ellas.

MANIFESTACIONES

Siguiendo la reciente clasificación internacional de la epilepsia, hay que diferenciar la expresión clínica de las

crisis epilépticas focales (que posteriormente pueden generalizarse o no) y la de las crisis epilépticas generalizadas ya desde el momento en que se presentan (tabla 64-2).

En las **crisis focales** el foco epiléptico se localiza en una determinada región de la corteza de uno de los hemisferios cerebrales (fig. 64-6 A), y sus manifestaciones clínicas se relacionan con la función de aquélla:

- **Manifestaciones motoras:** son contracciones musculares sostenidas (convulsiones tónicas) o repetitivas y rítmicas (convulsiones clónicas); los impulsos inhibidores que tratan de frenar a las neuronas hiperactivas

Tabla 64-2. Crisis epilépticas

Focal
Manifestaciones motoras
Manifestaciones sensitivas
Manifestaciones sensoriales
Manifestaciones autónomas
Manifestaciones psíquicas
Automatismos
Secundariamente generalizada

Generalizada (desde su inicio)
Tónico-clónica («grand mal»)
Ausencia («petit mal»)

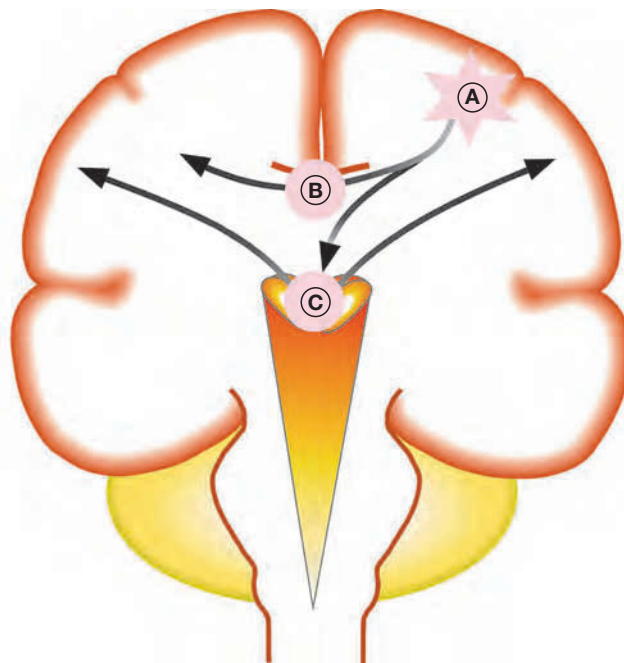


Figura 64-6 Crisis focales. Ubicación del foco epiléptico en la crisis local (A); difusión de su actividad a través del cuerpo calloso (B) o de las estructuras centroencefálicas del sistema reticular (C) en la crisis focal secundariamente generalizada.

serían los determinantes de la intermitencia de la contracción muscular clónica. Las convulsiones se localizan en uno de los miembros o en todo el hemicuerpo contralateral al área motora donde se halla el foco epiléptico. A veces la contracción muscular se inicia en un segmento corporal y luego se extiende al resto del hemicuerpo del mismo lado; esta forma de presentación es lo que se conoce como crisis jacksoniana, e indica que la hiperactividad eléctrica se ha extendido sucesivamente a toda la corteza motora.

- **Manifestaciones sensitivas:** generalmente se trata de parestesias en las extremidades contralaterales al foco epiléptico.
- **Manifestaciones sensoriales:** visuales, olfatorias, gustativas, acústicas (v. cap. 59).
- **Manifestaciones autónomas:** consisten, por ejemplo, en palidez cutánea, sudación, salivación, etc.
- **Manifestaciones psíquicas:** son ejemplos de este tipo de crisis parcial los fenómenos *déjà vu* o *déjà vécu* (sensación de que situaciones o experiencias nuevas ya han sido vividas previamente), y *jamais vu* (situaciones ya vividas se experimentan como si fuesen nuevas).
- **Automatismos:** pueden ser simples (p. ej., chupeteo, deglución) o más complejos (p. ej., frotar las manos o la ropa).

Los impulsos nerviosos que emanan del foco epiléptico localizado en uno de los hemisferios cerebrales pueden extenderse con posterioridad a la corteza de ambos hemisferios. En estas condiciones se habla de **crisis focal secundariamente generalizada**. Las descargas pueden acceder al hemisferio cerebral contralateral a través de dos vías: *a)* fibras del cuerpo calloso (fig. 64-6 B), y *b)* estructuras centroencefálicas (p. ej., el tálamo) pertenecientes al sistema reticular activador (fig. 64-6 C), desde donde los impulsos se proyectan a toda la corteza cerebral. Por ejemplo, si el foco se ubica en la corteza motora, lo característico es que inicialmente se presenten manifestaciones propias de una crisis focal motora y que a continuación aparezcan convulsiones tónico-clónicas en las cuatro extremidades.

En las **crisis generalizadas** (desde el inicio) lo más probable es que el foco epiléptico se halla en las estructuras centroencefálicas que se acaban de referir (por ello en estas crisis siempre se altera el nivel de conciencia del paciente) y que, desde ellas, los impulsos difundan a toda la corteza. Las formas fundamentales de expresión clínica son:

- **Crisis motora generalizada tónico-clónica**, asimismo denominada *grand mal*: tras perder la conciencia de forma súbita, el paciente cae al suelo y presenta una contracción muscular generalizada, primero tónica y luego clónica.

- **Ausencia o *petit mal*:** se presenta, sobre todo, en la infancia y consiste en la interrupción brusca de la conciencia, con detención de la actividad que estaba desarrollando el paciente, pero sin que éste caiga al suelo; después de unos pocos segundos se reestablece el contacto con el entorno y se reemprende la actividad previa.

En el EEG la despolarización paroxística de las neuronas del foco epiléptico se evidencia por ondas de alta frecuencia, denominadas «puntas»; y el freno que imponen a la actividad eléctrica del foco las neuronas inhibitoras circundantes al mismo se manifiesta por nuevas ondas, de frecuencia lenta, que se intercalan con las puntas, originándose en conjunto un *patrón electroencefalográfico punta-onda* típico de la crisis epiléptica (fig. 64-7).

TRASTORNOS DEL SUEÑO

El sueño es una situación fisiológica de inconsciencia que revierte con estímulos externos y alterna de forma periódica con el estado de vigilia (ciclos sueño-vigilia).

INSOMNIO

Es el trastorno del sueño más frecuente. Lo más simple es definirlo como la dificultad para conciliar el sueño (**insomnio de conciliación**) o para mantenerlo (**insomnio de mantenimiento**), ya sea porque se producen despertares frecuentes o un despertar prematuro; en todos los casos disminuye el número total de horas dormidas. Origina insomnio cualquier patología causante de dolor, disnea o prurito, estados de ansiedad o depresión, factores ambientales (ruidos), la administración o supresión de medicamentos (hipnóticos, sedantes) o tóxicos (alcohol), etc.

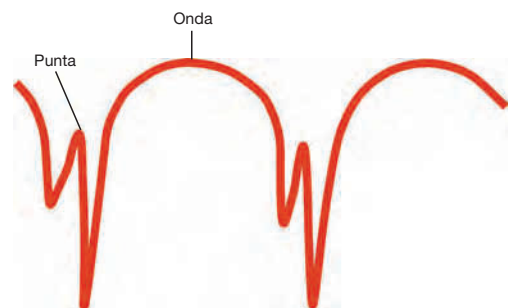


Figura 64-7 Patrón electroencefalográfico elemental de la epilepsia.

Una causa peculiar de insomnio de conciliación es el llamado *síndrome de las piernas inquietas*: el paciente refiere que, al acostarse, nota en las pantorrillas una sensación molesta, inespecífica, que le impide conciliar el sueño y le produce una necesidad irresistible de mover las piernas, y al satisfacerla obtiene alivio. Este síndrome se asocia con mioclonías nocturnas (v. cap. 58) y, a veces, con ferropenia.

El mecanismo del insomnio puede ser la estimulación excesiva de la formación reticular activadora ascendente o una desorganización de los diferentes ciclos del sueño, es decir, de la alternancia de fases de sueño REM (movimientos rápidos de los ojos, una de las características que lo identifican) y de sueño no REM.

Además de acompañarse de somnolencia durante las horas de vigilia, el insomnio de larga duración (semanas) altera el rendimiento diurno, ocasiona trastornos psicológicos y eleva el riesgo de accidentes.

HIPERSOMNIA

También recibe el nombre de somnolencia excesiva diurna, ya que se caracteriza algunos por la tendencia irreprimible a quedarse dormido en algunos momentos durante los períodos de vigilia.

Los ejemplos más relevantes de hipersomnia son:

- **Síndrome de las apneas durante el sueño** (v. cap. 21): las apneas originan numerosas interrupciones del sueño, por lo que, al ser poco reparador, el paciente está somnoliento durante el día.
- **Síndrome de narcolepsia**: en su expresión completa se asocian cuatro manifestaciones: *a)* tendencia permanente a presentar crisis breves de sueño irresistible diurno; *b)* *cataplejía* o episodios de debilidad brusca de los músculos elevadores de los párpados, maseteros (origina la caída de la mandíbula), antigravitatorios de las piernas (provoca la caída del paciente) o incluso generalizada, que se desencadena por emociones como la risa, la cólera, la sorpresa o el miedo; *c)* *alucinaciones hipnagógicas*, que son falsas impresiones visuales o auditivas, de aparición al iniciarse el sueño nocturno o durante las crisis de sueño diurno, y *d)* *parálisis del sueño o del despertar*, consistente en una incapacidad para realizar movimientos voluntarios al conciliar el sueño nocturno o, menos frecuentemente, al despertarse.

Los mecanismos del síndrome de narcolepsia son desconocidos, pero existe una estrecha asociación del mismo con ciertos antígenos del sistema HLA. También se ha comprobado la existencia de un período de sueño REM tanto en las crisis de hipersomnia diurna como al iniciarse el sueño nocturno; por tanto, las alteraciones de la motricidad (cataplejía y parálisis del sueño) y las alucinaciones hipnagógicas serían,

respectivamente, fenómenos equivalentes a la pérdida de la actividad motora y los ensueños que se producen durante las fases REM del sueño fisiológico.

Una forma curiosa de hipersomnia es el síndrome Kleine-Levin, en el cual alternan períodos de somnolencia diurna con otros de normalidad; la hipersomnia se asocia con apetito voraz (bulimia) y alteraciones de la conducta (irritabilidad, hipererotismo).

PARASOMNIAS

Son trastornos de naturaleza heterogénea que aparecen durante el sueño, muchos de los cuales son alteraciones de la conducta de cuya existencia no es consciente el individuo. Las parasomnias son más frecuentes en la edad infantil y las más significativas consisten en:

- **Pesadillas**: son ensueños desagradables que ocurren durante la fase REM, sobre todo al final de la noche, asociados con ansiedad intensa, miedo e hiperactividad autónoma (sudación, taquicardia, taquipnea).
- **Trastorno de la conducta durante el sueño REM**: en lugar de la pérdida de actividad motora que normalmente tiene lugar durante dicha fase del sueño, el individuo presenta movimientos bruscos de las extremidades y una conducta violenta (golpear la cama, saltar de la cama, dar golpes sobre ella, etc.); este trastorno puede ser consecuente a lesiones del tronco cerebral.
- **Sonambulismo**: son episodios de conducta motora automática que el individuo lleva a cabo como si estuviese en estado de vigilia (p. ej., se levanta de la cama, camina, se pone o quita alguna prenda de ropa y vuelve a la cama); el sonambulismo aparece durante el sueño no REM y se asocia con frecuencia a somniloquia (soñar en voz alta).
- **Terrores nocturnos**: son muy frecuentes en los niños y van acompañados de pánico, gritos, vocalización de una visión terrorífica, manifestaciones motoras (golpear la pared, sonambulismo) y autónomas. Los terrores nocturnos se presentan también durante el sueño no REM, generalmente en el primer tercio de la noche.
- **Enuresis nocturna**: es la emisión de orina durante el sueño.
- **Bruxismo del sueño**: es el rechinar involuntario de los dientes.

ALTERACIÓN DE LOS CICLOS SUEÑO-VIGILIA

Los ciclos sueño-vigilia se alteran cuando no coinciden con los períodos noche-día del entorno. El desajuste puede ser transitorio, por modificaciones bruscas y eventuales del ritmo noche-día habitual del sujeto producidas al cambiar de zona horaria tras un vuelo transoceánico (**síndrome de los husos horarios o jet lag**, más habitual al

pasar desde el oeste al este) o bien al variar frecuentemente el turno de trabajo; cursa con insomnio, somnolencia, déficit de atención y concentración, etc. Por el contrario, el desajuste es persistente cuando el origen de la desincronización se halla en los mecanismos del propio ritmo circadiano sueño-vigilia, que depende de un «marcapasos» endógeno (reloj biológico) cuyo sustrato anatómico son neuronas del núcleo supraquiasmático hipotalámico; en

este caso se distinguen dos formas de presentación o patrones de alteración del sueño:

- **Sueño retrasado (patrón «búho»):** el individuo no puede dormirse hasta la madrugada, aunque luego el sueño es normal en cantidad y calidad.
- **Sueño adelantado (patrón «alondra»):** se inicia y finaliza antes de lo habitual.

PUNTOS CLAVE

- El nivel de conciencia es el grado de vigilia o alerta que presenta el individuo, y su capacidad de respuesta a estímulos externos; su mantenimiento depende del sistema reticular activador ascendente y de la corteza de los hemisferios cerebrales. El contenido de la conciencia son las funciones cognitivas, que están adscritas exclusivamente a la corteza cerebral.
- Coma: abolición de la conciencia que no revierte con estímulos externos. Una de las siguientes condiciones es necesaria para que se produzca coma: *a)* afectación de ambos hemisferios cerebrales, lo que impide su activación por el sistema reticular activador ascendente, y *b)* alteración del propio sistema reticular activador ascendente.
- Coma estructural es aquel cuya causa es una lesión de las estructuras responsables de la vigilia. El coma estructural supratentorial es la consecuencia de una lesión de ambos hemisferios cerebrales o de la formación reticular talámica. El coma estructural infratentorial se debe a una lesión del sistema reticular activador ascendente troncoencefálico; puede ser primario o secundario a una hernia transtentorial de tejido cerebral.
- El coma metabólico se debe a una depleción energética en la neuronas de la corteza cerebral y el sistema reticular, o bien a una inhibición de la neurotransmisión fisiológica.
- Los datos que hay que valorar en un paciente en coma son: patrón respiratorio, estado de las pupilas y del sistema oculomotor, tono muscular y postura de las extremidades.
- La conservación de los reflejos oculocefálicos y oculovestibulares requiere la integridad anatómica del tronco del encéfalo.
- El estado confusional agudo se caracteriza por una alteración exclusiva del contenido de la conciencia, y expresa la disfunción de cada una de las diversas redes neurales cerebrales.
- Síncope: pérdida brusca de la conciencia y del tono postural, de corta duración y recuperación espontánea y completa, sin secuelas. Es la expresión más leve de isquemia cerebral difusa. Sus mecanismos son la reducción del gasto cardíaco o la disminución de la resistencia periférica total.
- La epilepsia se produce por la hiperexcitabilidad de un grupo de neuronas cerebrales como consecuencia de un predominio de la neurotransmisión excitadora sobre la inhibitoria.
- En las crisis epilépticas focales el foco epiléptico se localiza en una determinada zona de la corteza de un hemisferio. La crisis focal puede generalizarse secundariamente, por propagación del foco epiléptico a la corteza de ambos hemisferios.
- En las crisis epilépticas generalizadas la actividad epiléptica se extiende desde el principio por toda la corteza cerebral.
- La patología del sueño más frecuente es el insomnio. Los ejemplos más relevantes de hipersomnia son el síndrome de las apneas durante el sueño y la narcolepsia. Son ejemplos de parasomnias las pesadillas, el sonambulismo y los terrores nocturnos.

PATOLOGÍA DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO Y DE LAS MENINGES

CAPÍTULO

65

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

TRASTORNOS DE LA DINÁMICA DEL LCR

Manifestaciones

SÍNDROME DE INFLAMACIÓN MENÍNGEA

Manifestaciones

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

El líquido cefalorraquídeo (LCR) se obtiene habitualmente accediendo al espacio subaracnoideo, que lo contiene, mediante la *punción lumbar*; dado que el espacio subaracnoideo se prolonga hasta la segunda vértebra sacra, es decir, más allá del final de la médula espinal (nivel de la primera o segunda vértebras lumbares), para evitar la lesión medular debe introducirse el trocar entre la 3.^a y 4.^a vértebras lumbares. La punción lumbar está contraindicada si existe hipertensión intracraneal (v. cap. 66), ya que en esa situación la extracción de LCR puede provocar el desplazamiento hacia abajo de las amígdalas cerebelosas, las cuales, introduciéndose por el agujero occipital, comprimirían el bulbo, con consecuencias potencialmente mortales.

Las características del LCR que interesa conocer en la práctica son:

- **Aspecto:** *a) claro*, como «agua de roca», que es el que presenta el LCR normal, pero también es la apariencia del LCR con alto contenido de linfocitos; *b) turbio*, si tiene un alto contenido de leucocitos polinucleares; *c) hemático*, indicativo de la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo, y *d) xantocrómico* (amarillo), que puede deberse a una alta

concentración de proteínas en el LCR (p. ej., en el bloqueo subaracnoideo) o bien a la presencia de bilirrubina, producto resultante de la transformación de la hemoglobina cuando ha transcurrido cierto tiempo desde el momento en que la sangre accedió al espacio subaracnoideo.

- **Presión:** el valor normal es 10-20 cmH₂O, medido con un manómetro acoplado al trocar. La presión también se puede valorar de forma aproximada observando cómo fluye el LCR a través del trocar: normalmente el goteo de LCR a través del trocar es continuo, mientras que el líquido hipertenso fluye a chorro y el hipotenso gotea lentamente. La presión aumenta cuando existe hipertensión intracraneal (se transmite al espacio subaracnoideo el incremento de presión dentro del cráneo), y disminuye en el bloqueo subaracnoideo.
- **Celularidad:** en condiciones normales el LCR contiene menos de 5 linfocitos/μl. El aumento del número de células se denomina *pleocitosis* y es característico de la inflamación meníngea, porque los leucocitos que intervienen en la reacción inflamatoria acceden fácilmente al espacio subaracnoideo como consecuencia del aumento de permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Los polinucleares neutrófilos aumentan en la inflamación meníngea de causa bacteriana (gérmenes piógenos), mientras que los linfocitos se elevan en las meningitis de origen vírico o tuberculoso. Eventualmente pueden detectarse en el LCR células tumorales desprendidas de una neoplasia de las meninges.
- **Proteínas o proteinorraquia:** su concentración normal (15-45 mg/dl) se eleva (*hiperproteinorraquia*), por ejemplo, en el bloqueo subaracnoideo y en la meningitis, en esta última circunstancia debido al citado aumento de la permeabilidad de los vasos meníngeos. Lo habitual es un incremento paralelo de la celularidad del LCR y de la proteinorraquia, como es el caso en la inflamación meníngea; la coexistencia de hiperproteinorraquia y un recuento normal de

células del LCR se denomina *disociación albuminocitológica* y se detecta en algunas neuropatías (p. ej., síndrome de Guillain-Barré) y en el bloqueo subaracnoideo. En determinadas enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, como la esclerosis múltiple, está indicado valorar la concentración de inmunoglobulinas en el LCR.

- **Glucosa o glucorraquia:** su valor normal es 50-80 mg/dl, lo que supone más de la mitad del valor de la glucemia (determinada al mismo tiempo que la glucorraquia); desciende (*hipoglucorraquia*) en la meningitis bacteriana (piógena) o tuberculosa, porque los gérmenes causantes consumen glucosa.
- **Estudios microbiológicos:** se realizan diversos exámenes microbiológicos (cultivos, pruebas serológicas, etc.) destinados a detectar e identificar el agente infeccioso causante, por ejemplo, de una inflamación meníngea.

TRASTORNOS DE LA DINÁMICA DEL LCR

El trastorno puede consistir en un exceso de producción de LCR, un defecto de su circulación, por existir un obstáculo mecánico en el sistema ventricular o en el es-

pacio subaracnoideo, o una menor reabsorción en las vellosidades aracnoideas (fig. 65-1). En cualquiera de los casos se produce la acumulación de un volumen excesivo de LCR, como mínimo, en el sistema ventricular, con su dilatación consiguiente, lo que se conoce como **hidrocefalia**; en este concepto no se incluye la mal llamada «hidrocefalia» *ex vacuo*, por tratarse de una dilatación del sistema ventricular no producida por un trastorno de la dinámica del LCR, sino como consecuencia de la atrofia del parénquima encefálico. A continuación se indican los mecanismos de estos trastornos:

- **Exceso de producción de LCR:** tiene lugar en la meningitis y en los raros tumores de los plexos coroideos.
- **Defecto de circulación del LCR (hidrocefalia obstructiva):** dependiendo de la localización del obstáculo mecánico que bloquea la circulación, se distinguen: *a) hidrocefalia obstructiva no comunicante* debida a un obstáculo intraventricular (p. ej., tumores, defectos del desarrollo) que dificulta la comunicación normal entre el sistema ventricular y el espacio subaracnoideo, con la consiguiente acumulación de LCR sólo en los ventrículos, y *b) hidrocefalia obstructiva comunicante* causada por un obstáculo en el espacio subaracnoideo

www.siempre-medicina.com

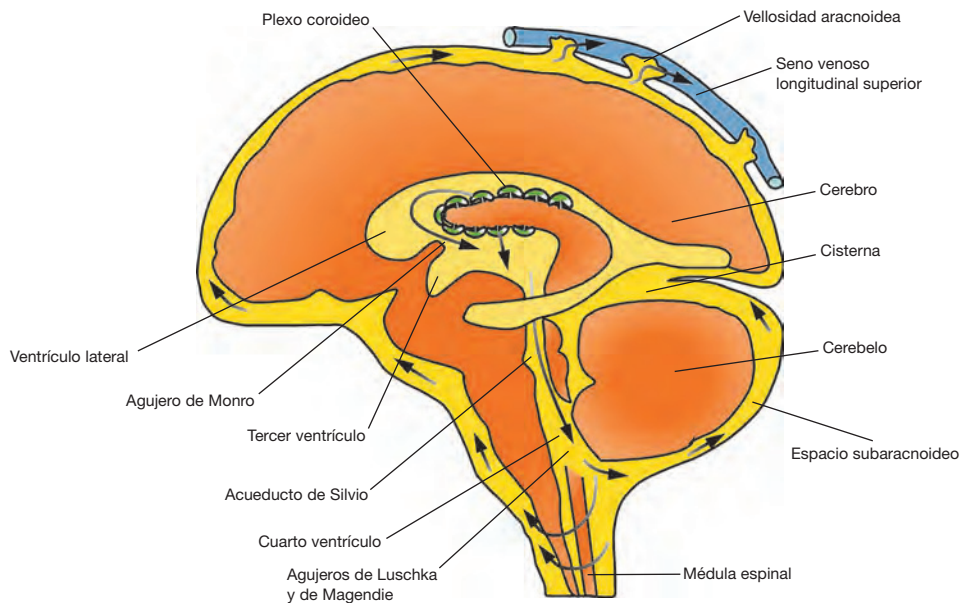


Figura 65-1

Dinámica del líquido cefalorraquídeo. El líquido cefalorraquídeo (LCR) rellena el espacio subaracnoideo (entre la aracnoides por fuera y la piamadre por dentro) y el sistema ventricular. Se produce principalmente en los plexos coroideos de los ventrículos cerebrales, por procesos de difusión pasiva y de transporte activo de sustancias procedentes del plasma; los espacios existentes entre las células endoteliales de los plexos coroideos son muy estrechos y sólo permiten el paso al LCR de pequeñas moléculas (concepto de barrera hematocefalorraquídea, una modalidad particular de la barrera hematoencefálica). Siguiendo el sentido de las flechas indicadas en la figura, el LCR formado accede por los agujeros de Monro al tercer ventrículo; circula a través del acueducto de Silvio hasta el cuarto ventrículo y, por los agujeros de Luschka y de Magendie, se vierte al espacio subaracnoideo que rodea la médula espinal, el tronco del encéfalo y los hemisferios cerebrales. La reabsorción del LCR circulante tiene lugar fundamentalmente en las vellosidades aracnoideas, accediendo al interior del seno venoso longitudinal superior; la reabsorción se rige por gradientes de presión hidrostática y oncótica entre el LCR del espacio subaracnoideo y la sangre del seno venoso.

(p. ej., cicatrices consecutivas a meningitis), que impide la reabsorción de LCR en las vellosidades aracnoides, acumulándose por detrás del obstáculo, en este caso tanto en el espacio subaracnoideo como en el sistema ventricular. Cuando la hidrocefalia obstructiva persiste durante tiempo llegan a actuar mecanismos que tienden a normalizar la presión intracraneal (p. ej., menor producción de LCR por compresión de los plexos coroideos), aunque sigue manteniéndose la dilatación ventricular; por ello a esta situación se la califica de *hidrocefalia con presión normal*.

- **Reabsorción insuficiente de LCR:** se observa en la meningitis o cuando se obstruye, por trombosis, el seno venoso longitudinal superior.

MANIFESTACIONES

La consecuencia clínica más relevante de los trastornos de la dinámica del LCR es la *hipertensión intracraneal* (v. cap. 66) por el exceso de volumen de LCR albergado dentro del cráneo. En la hidrocefalia con presión normal se constata una tríada característica, consistente en *trastornos de la marcha, demencia y vejiga espástica*, manifestaciones que expresan el daño de las estructuras nerviosas comprimidas de forma persistente por el LCR retenido. En el niño la hidrocefalia condiciona un aumento del volumen del cráneo, ya que éste es parcialmente distensible al no haberse cerrado aún las suturas craneales.

La hidrocefalia se pone en evidencia mediante tomografía computarizada o resonancia magnética.

SÍNDROME DE INFLAMACIÓN MENÍNGEA

Se denomina así al conjunto de signos y síntomas consecuentes a la inflamación de las leptomeninges o meninges blandas (piamadre y aracnoides); por ello también se habla de leptomeningitis, pioaracnoiditis o, simplemente, **meningitis**.

La causa más habitual de la inflamación meníngea son los *agentes infecciosos* que llegan al sistema nervioso por vía hematógena y, tras atravesar la barrera hematoencefálica (en los plexos coroideos), pasan al LCR, multiplicándose en el espacio subaracnoideo y provocando la consiguiente reacción inflamatoria de las membranas meníngeas que lo delimitan. Otra causa de meningitis es la irritación química de las meninges por sangre vertida al espacio subaracnoideo, como acontece en la *hemorragia subaracnoidea* (v. cap. 66).

MANIFESTACIONES

Las manifestaciones clínicas más características están vinculadas a la **inflamación de las meninges, de los nervios craneales y de las raíces espinales** que atraviesan

el espacio subaracnoideo tras abandonar sus centros nerviosos de origen:

- **Cefalea, dolor de espalda e hipersensibilidad sensitiva-sensorial:** su mecanismo concreto es el estímulo por mediadores proinflamatorios de nociceptores y otros receptores sensitivos localizados en los vasos meníngeos, en determinadas zonas de la duramadre, en los nervios craneales y en las raíces espinales. La cefalea es de predominio occipital, el dolor de espalda se irradia a las extremidades y la hipersensibilidad sensitiva-sensorial se manifiesta por hiperestesia cutánea y una mala tolerancia de los estímulos luminosos y acústicos (fotofobia y sonofobia, respectivamente).
- **Respuesta antiálgica:** la tracción de las meninges y el estiramiento de las raíces espinales incrementa aún más la activación de los citados nociceptores y, en consecuencia, se intensifica el dolor, lo que propicia la contracción refleja antiálgica de los músculos extensores del cuello y del tronco así como de los flexores de las extremidades. Esta respuesta antiálgica se traduce por la adopción de la denominada *postura «en gatillo de fusil»*, actitud de decúbito lateral, con el cuello y el tronco extendidos y las extremidades flexionadas. Y también justifica la génesis de varios signos que deben buscarse siempre que se sospeche meningitis (fig. 65-2): *a) rigidez de nuca*, que es la resistencia que encuentra el explorador al intentar flexionar hacia delante el cuello del paciente; *b) signo de Brudzinski*, que consiste en la flexión de la cadera y de la rodilla provocadas al intentar flexionar hacia adelante el cuello, y *c) signo de Kernig* o incapacidad

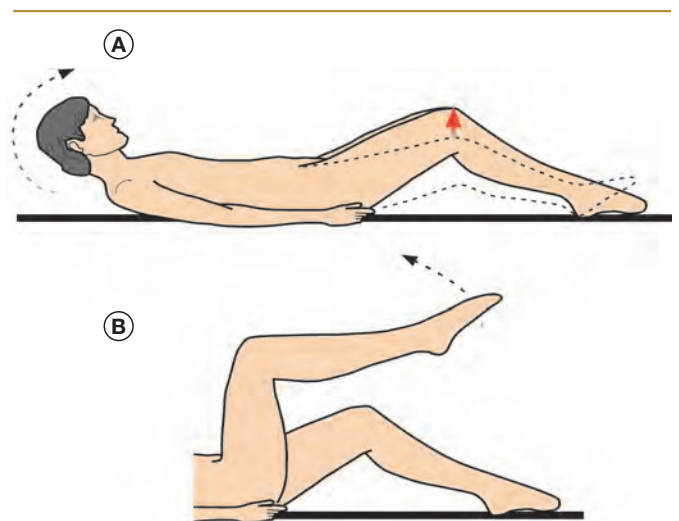


Figura 65-2

Signos meníngeos. A) Al intentar flexionar el cuello se presenta una resistencia (rigidez de nuca) y, asimismo, se flexiona la cadera y la rodilla (signo de Brudzinski). B) Al intentar extender la rodilla se observa una resistencia (signo de Kernig).

del explorador para extender completamente la rodilla del paciente (también se puede explorar este signo levantando el miembro inferior pasivamente, lo que provoca la flexión de la rodilla).

La inflamación meníngea se acompaña de **disfunción de las estructuras nerviosas** situadas por debajo de la piamadre, que cursa con una *depresión del nivel de conciencia* que puede llegar al coma (la meningitis se incluye entre las causas de coma metabólico); es atribuible a citoquinas proinflamatorias liberadas desde las estructuras

meníngeas inflamadas o a sustancias tóxicas de procedencia bacteriana. Finalmente, es posible que se desarrolle **hipertensión intracraneal** (v. cap. 66), en cuya génesis intervienen: *a)* mayor producción y menor reabsorción de LCR, por alteración de los plexos coroideos y de las vellosidades aracnoideas, respectivamente; *b)* defecto de circulación del LCR por el espacio subaracnoideo, dado el obstáculo que supone la presencia de exudado inflamatorio a ese nivel, y *c)* edema cerebral, fundamentalmente vasogénico, como resultado del incremento de permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

PUNTOS CLAVE

- El LCR se forma en los plexos coroideos de los ventrículos cerebrales, circula por el sistema ventricular y el espacio subaracnoideo y se reabsorbe en las vellosidades aracnoideas, accediendo al seno venoso longitudinal superior. La presión normal del LCR es de 10-20 cmH₂O; contiene menos de 5 linfocitos/μl.
- Hidrocefalia: dilatación del sistema ventricular por acumulación de LCR en su interior; puede ser debida a un exceso de producción, un defecto de circulación o un descenso de reabsorción de LCR.
- Las manifestaciones más características de la meningitis están relacionadas con la inflamación de las meninges, de los pares craneales y de las raíces raquídeas a su paso por el espacio subaracnoideo, con el consiguiente estímulo de receptores nociceptivos y de otros tipos. El síntoma más frecuente de la inflamación meníngea es la cefalea, y el principal signo, la rigidez de nuca.
- En la meningitis puede haber depresión del nivel de conciencia, por disfunción de las estructuras nerviosas situadas debajo de las meninges inflamadas, e hipertensión intracraneal.

PATOLOGÍA NEUROVASCULAR. HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

ISQUEMIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Isquemia difusa
Isquemia focal

HEMORRAGIA CEREBRAL

Hemorragia intraparenquimatosa
Hemorragia subaracnóidea
Hematoma subdural y epidural

HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL

Manifestaciones

Puede comprometerse el aporte sanguíneo al sistema nervioso central en cualquiera de sus sistemas arteriales (fig. 66-1), pero lo que se altera más frecuentemente es la irrigación cerebral, de ahí que se haya impuesto, pese a su inexactitud, el concepto de **patología cerebrovascular**. Por otra parte, dado que la manifestación de su expresión clínica es un déficit neurológico de instauración aguda, también se usan otros términos tales como **ictus** («golpe») o **accidente vascular cerebral**.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La tomografía computarizada y la resonancia magnética nos informan sobre el estado de las estructuras nerviosas, mientras que otros estudios, como la arteriografía por resonancia magnética o los que se basan en el uso de ultrasonidos, como la ultrasonografía Doppler, per-

miten evaluar, respectivamente, la morfología de los vasos y las características de su flujo sanguíneo.

ISQUEMIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Es un descenso de la perfusión (aporte de sangre y sustratos) necesaria para atender las necesidades metabólicas del tejido nervioso; se trata, por tanto, de una insuficiencia circulatoria organoespecífica (v. cap. 25). La isquemia puede afectar a todo el sistema nervioso central (isquemia difusa) o sólo a determinados territorios del mismo (isquemia focal).

Las repercusiones de la isquemia en el tejido nervioso son en gran parte superponibles a las que se producen en cualquier situación de hipoxia isquémica (v. cap. 7), y dependen del grado de reducción de la luz vascular, del estado hemodinámico general, de la duración de la isquemia y de la eficacia de la circulación colateral. Sin embargo, hay algunos conceptos particulares del tejido nervioso isquémico:

- **Excitotoxicidad:** está vinculada a la liberación masiva en las sinapsis del neurotransmisor excitador glutamato y de otras excitotoxinas (fig. 66-2). El glutamato extracelular se une a sus receptores de la membrana del cuerpo neuronal (p. ej., los receptores NMDA) y esto provoca el ingreso de calcio y sodio en el interior de la célula a través de canales iónicos regulados por ligando. El exceso de calcio intracelular activa proteasas, fosfolipasas y endonucleasas, que contribuyen a producir la lesión y muerte (necrosis y apoptosis) de la neurona (v. cap. 1).
- **Penumbra isquémica e infarto:** si la reducción del flujo cerebral no es excesiva o dura un breve espacio de tiempo, el tejido nervioso isquémico puede ser viable; esta región, denominada área de penumbra isquémica, conserva una actividad metabólica mínima pero mantiene su integridad estructural. Cuando la isquemia es prolongada e intensa, se produce la

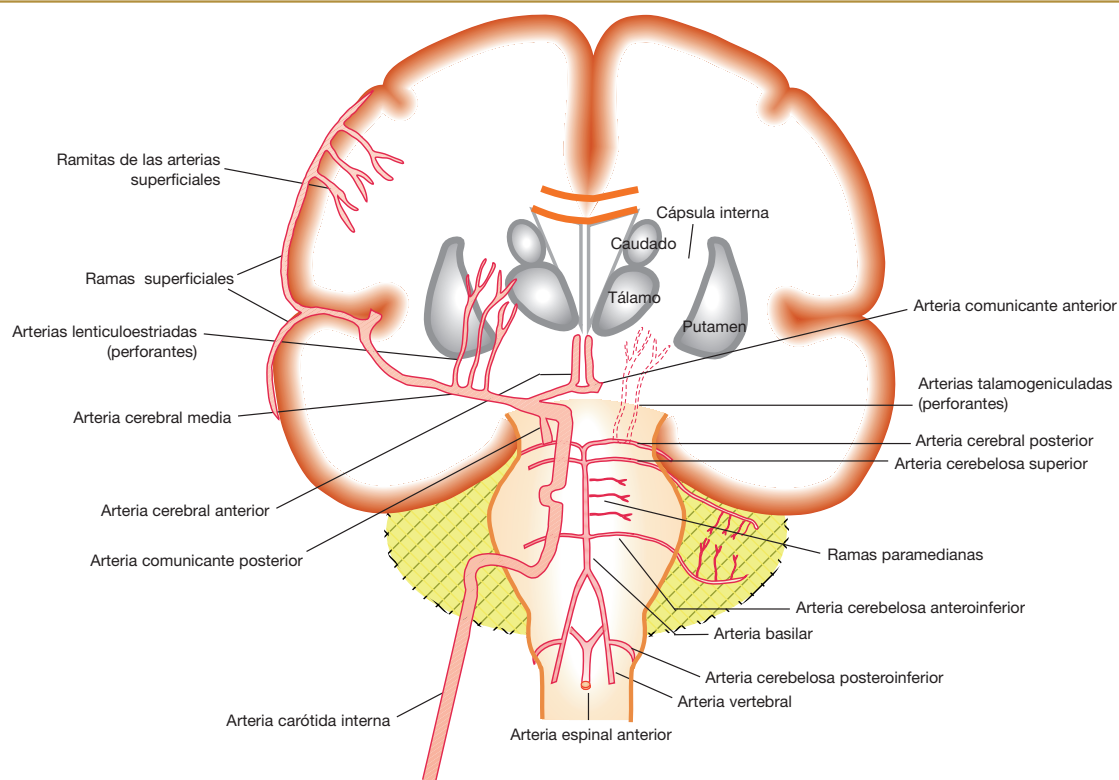


Figura 66-1 Representación esquemática de los sistemas arteriales que irrigan el cerebro, cerebelo y tronco del encéfalo. Los sistemas arteriales son el carotídeo y el vertebrobasilar. Son ramas de la arteria carótida interna la arteria oftálmica (no representada en la figura), que irriga el ojo, la arteria comunicante posterior, la arteria cerebral anterior y la cerebral media. Tanto en la arteria cerebral anterior como en la cerebral media se distinguen: tronco arterial principal, ramas superficiales (con anastomosis entre ellas), de las que surgen ramitas que irrigan la sustancia gris de la corteza cerebral y la sustancia blanca adyacente, y arterias perforantes (arterias terminales, sin anastomosis), entre las que destacan las lenticuloestriadas, que proceden de la arteria cerebral media e irrigan el brazo posterior de la cápsula interna y la mayor parte de los ganglios basales del sistema extrapiramidal. Cada una de las arterias vertebrales penetra en el cráneo a través del agujero occipital, y después de dar origen a la arteria cerebelosa posteroinferior, que irriga una parte del cerebelo y la región lateral del bulbo, se fusiona con la arteria vertebral del lado opuesto para formar la arteria basilar, que recorre la superficie anterior de la protuberancia. De la arteria basilar surgen, entre otras, la arteria cerebelosa anteroinferior, que irriga el cerebelo, y unas ramas paramedianas que irrigan la zona media de la protuberancia. La arteria basilar se divide en su extremo distal, formando las dos arterias cerebrales posteriores, con ramas superficiales y ramas perforantes, especialmente las arterias talamogeniculadas, que irrigan el tálamo. La arteria comunicante anterior anastomosa ambas arterias cerebrales anteriores, y cada arteria comunicante posterior enlaza con la arteria cerebral posterior del mismo lado; de esta forma queda constituido el polígono arterial de Willis.

necrosis del tejido (infarto), empezando por las regiones centrales del área de penumbra. La importancia del concepto de penumbra isquémica estriba en que esta región puede recuperar totalmente su función si las condiciones hemodinámicas mejoran.

- **Ley del campo más distante e infartos frontera:** si la isquemia es difusa, las neuronas que se lesionan preferentemente son las ubicadas en la periferia de los territorios dependientes de cada arteria (ley del campo más distante), porque en condiciones normales ya reciben un escaso aporte de sangre. Por lo tanto, los infartos se localizan en los límites de dichos territorios vasculares (p. ej., la «frontera» entre las regiones tributarias de las arterias cerebral anterior y media).
- **Infarto lacunar o laguna:** es una pequeña área de necrosis resultante de la obstrucción de un vaso arte-

rial de pequeño calibre, generalmente una arteria perforante.

- **Edema citotóxico** (v. más adelante).

ISQUEMIA DIFUSA

El mecanismo determinante es un **descenso brusco de la presión de perfusión tisular global**, equiparable a la presión arterial sistémica, hasta un límite que sobrepase la capacidad de autorregulación de la circulación cerebral (presión arterial inferior a 60 mmHg). Teniendo en cuenta los factores determinantes de la presión arterial sistémica (flujo sanguíneo y resistencia periférica total), en último término los dos hechos determinantes de la isquemia difusa son el descenso del gasto cardíaco (v. cap. 25) o la disminu-

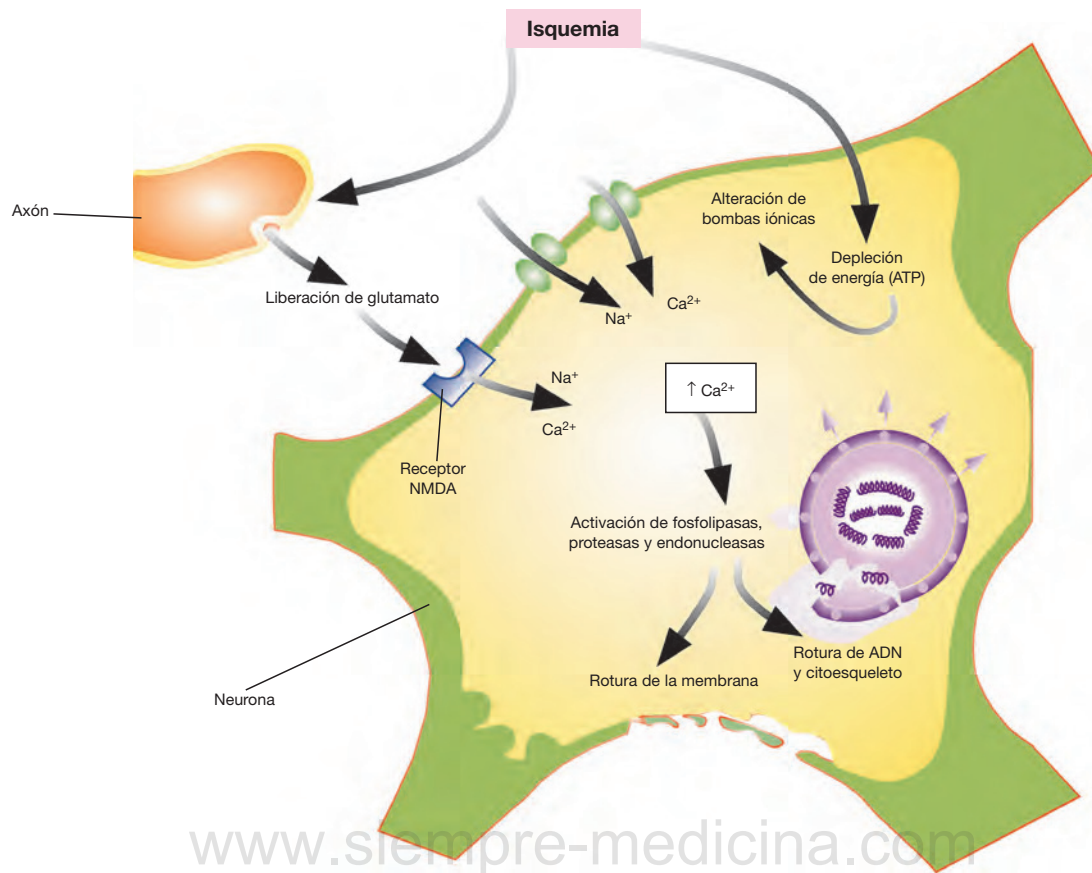


Figura 66-2 Síntesis de los mecanismos moleculares que intervienen en el daño cerebral isquémico. La isquemia determina: a) liberación masiva en la sinapsis del neurotransmisor excitador glutamato y otras excitotoxinas que, al unirse a sus receptores específicos, propician la entrada de sodio y calcio al interior de la célula (a través de canales regulados por ligando), y b) una depleción de energía en la neurona, lo que conlleva una alteración de las bombas dependientes de la Na^+/K^+ ATPasa, entrando sodio al interior de la célula y saliendo potasio al espacio extracelular; el aumento de potasio extracelular provoca la apertura de canales para el calcio regulados por voltaje, y este ion entra de nuevo en la célula. El aumento de calcio intracelular activa fosfolipasas, proteasas y endonucleasas, que contribuyen a la lesión y muerte celular. NMDA: *N*-metil-*D*-aspartato.

ción de la resistencia periférica total sin aumento proporcional del gasto cardíaco.

Manifestaciones

Dependiendo de la intensidad y duración de la isquemia, la expresión clínica puede ser un *síncope* (el cuadro clínico más leve), determinados déficit neurológicos producidos por *infartos* en estructuras nerviosas ubicadas en territorios vasculares fronterizos, un *estado confusional agudo* o un *coma estructural*, cuando se han desarrollado extensas áreas de necrosis.

ISQUEMIA FOCAL

El mecanismo más relevante de la isquemia focal es la **reducción de la luz arterial**, ya que, de acuerdo con la formulación de la ley de Poiseuille, la reducción del radio del vaso constituye el factor que determina una

mayor resistencia local al flujo sanguíneo. Los posibles mecanismos difieren según el calibre del vaso afectado (fig. 66-3). En las **arterias de calibre grande o mediano (tronco principal de una arteria o sus ramas superficiales)** la reducción de la luz arterial puede deberse a:

- **Estenosis orgánica** (fig. 66-3 A): su sustrato anatómico es una placa de ateroma localizada preferentemente en las arterias extracraneales (p. ej., origen de las arterias carótida interna o vertebral).
- **Estenosis funcional**: la produce un vasoespasmo (vasoconstricción arterial pasajera), poco frecuente en la circulación del sistema nervioso central; suele asociarse con una hemorragia subaracnoidea (v. más adelante) o con una crisis de migraña.
- **Oclusión arterial**: la de las arterias extracraneales se debe a un trombo desarrollado al romperse una placa de ateroma vulnerable asentada en su pared

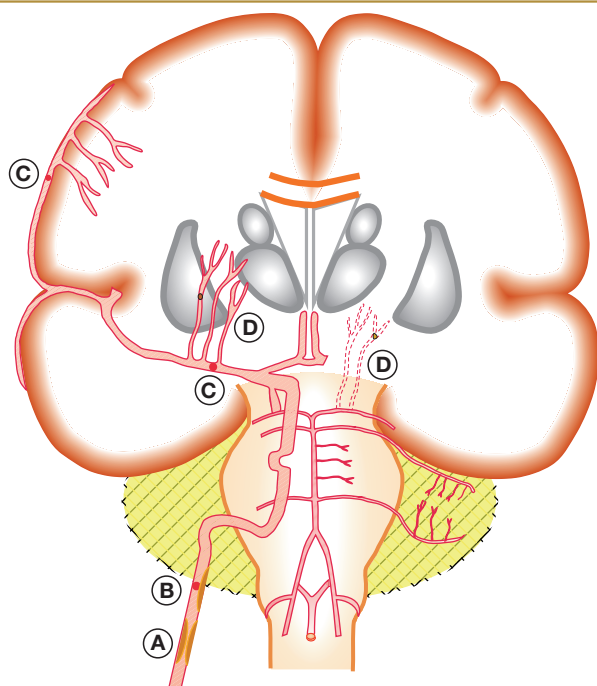


Figura 66-3 Causas y sus localizaciones más características en la isquemia encefálica focal. A: estenosis orgánica; B: trombo; C: embolia; D: microateroma, lipohialinosis.

(fig. 66-3 B). Pero es más frecuente que se ocluyan las arterias intracraneales a causa de (fig. 66-3 C): *a) embolia arterioarterial*, es decir, obstrucción de la luz vascular por un fragmento de trombo o de otro material (p. ej., cristales de colesterol de una placa de ateroma) desprendido de las arterias extracraneales, y *b) cardioembolia*, por un émbolo proveniente de las cavidades izquierdas del corazón (p. ej., trombos formados en la pared de la aurícula izquierda dilatada o inmóvil, como ocurre en la fibrilación auricular). La arteria cerebral media y sus ramas superficiales son los principales receptáculos de émbolos arteriales y cardíacos.

En las **arterias de calibre pequeño (arterias perforantes)** la luz vascular se ocluye (fig. 66-3 D) por placas de microateroma (sobre ellas puede, además, desarrollarse un trombo) o como consecuencia del engrosamiento de la pared vascular debido a lipohialinosis (degeneración vinculada a la hipertensión arterial; v. cap. 30).

Ocasionalmente se presenta una **isquemia focal de origen venoso**, por trombosis preferentemente localizadas en el seno longitudinal superior; suele aparecer en el contexto de una diátesis trombótica (v. cap. 38).

Manifestaciones

Varían según cuál sea la región nerviosa afectada (fig. 66-4). Se califica como accidente isquémico transi-

torio aquel cuyas manifestaciones clínicas persisten menos de 24 h (aunque su duración habitual es de 1-2 h), y se reserva el término de accidente cerebrovascular establecido para los déficit neurológicos de duración superior a dicho período de tiempo. Las manifestaciones clínicas isquémicas más frecuentes son las que se deben a una lesión obliterativa localizada en arterias de calibre grande o mediano del sistema carotídeo:

- **Arteria carótida interna:** su afectación cursa con ceguera monocular y manifestaciones propias de la isquemia de los territorios tributarios de las arterias cerebral media y anterior (fig. 66-3). La ceguera se denomina *amaurosis fugax* porque es transitoria debido a que la circulación colateral de la órbita está muy desarrollada y puede compensar el defecto de irrigación.
- **Tronco principal de la arteria cerebral media:** en principio, la oclusión determina isquemia tanto de los territorios irrigados por sus ramas superficiales (corteza motora y sensitiva correspondientes a la extremidad superior, áreas del lenguaje y radiaciones ópticas), como de los tributarios de las arterias perforantes lenticuloestriadas (brazo posterior de la cápsula interna); sin embargo, predominan las manifestaciones isquémicas en estos últimos ya que, a diferencia de las ramas superficiales, que mantienen anastomosis entre sí, las arterias perforantes son vasos terminales, carentes de anastomosis. En consecuencia, las principales manifestaciones son: *a) hemiplejía y hemianestesia contralaterales* por lesión de la cápsula interna; *b) afasia global* (sensitiva y motora), sólo si se lesiona el hemisferio dominante, y *c) cuadrantanopsia homónima contralateral*.
- **Ramas superficiales de la arteria cerebral media:** la isquemia es exclusivamente cortical, preservándose la irrigación de la cápsula interna. Así pues, su expresión clínica es un *déficit motor y sensitivo de predominio braquial contralateral*; si se afecta el hemisferio no dominante, el trastorno sensitivo más relevante es una pérdida de la sensibilidad compleja en sus diferentes formas de expresión.
- **Tronco principal de la arteria cerebral anterior:** su oclusión a menudo no ocasiona déficit neurológico, ya que la arteria cerebral anterior de un lado puede recibir flujo sanguíneo de la arteria homónima del lado contrario a través de la arteria comunicante anterior (fig. 66-1).
- **Ramas superficiales de la arteria cerebral anterior:** su obstrucción se manifiesta por *déficit motor y sensitivo contralateral de predominio crural*; cuando se afecta el hemisferio no dominante, destaca la pérdida de sensibilidad compleja.

Entre las manifestaciones neurológicas que origina la obliteración de las **arterias de calibre grande o mediano**

del **sistema vertebrobasilar**, son demostrativos tres ejemplos de isquemia a diferentes niveles del sistema nervioso:

- En el bulbo, el *síndrome de Wallenberg* (v. fig. 59-4), como consecuencia de una obstrucción de la arteria cerebelosa posteroinferior.
- En la protuberancia, el *síndrome de Millard-Gubler* (v. fig. 55-5 B) o el del «cautiverio» (v. cap. 64), por oclusión de las ramas paramedianas de la arteria basilar o del propio tronco arterial, respectivamente.
- En la corteza cerebral, el *síndrome de Anton* o anosognosia visual (v. cap. 59), a causa de una obliteración bilateral de las ramas occipitales de la arteria cerebral posterior.

Las manifestaciones isquémicas producidas por la oclusión de **arterias de calibre pequeño (arterias perforantes)** reciben la denominación de *síndromes lacunares*, ya que, como se ha indicado antes, el sustrato lesional de los mismos es un infarto lacunar; el pequeño tamaño del área de necrosis determina déficit neurológicos muy específicos, entre los que, a modo de ejemplo, cabe citar:

- *Síndrome hemimotor puro*: hemiparesia contralateral, por lesión de la vía piramidal en el brazo poste-

rior de la cápsula interna; su causa es la obstrucción de las arterias lenticuloestriadas (perforantes de la arteria cerebral media).

- *Síndrome hemisensitivo puro*: hemianestesia contralateral, por infarto del núcleo ventral posterolateral del tálamo, determinado por la oclusión de las arterias talamogenuculadas (perforantes de la arteria cerebral posterior).

Los infartos lacunares múltiples dan origen a cuadros clínicos más complejos, como la *demencia multiinfarto*, cuyas manifestaciones se estudian en el capítulo 63; y la *parálisis seudobulbar*, que se expresa por disartria y disfagia, además de labilidad emocional (risa o llanto bruscos) (el término seudobulbar se justifica porque los núcleos bulbares de los pares craneales están intactos, mientras que lo que se afecta es su innervación por los haces corticobulbares).

La expresión clínica de la **isquemia de origen venoso** por trombosis del seno longitudinal superior es una *hipertensión intracraneal*.

Además de los síndromes neurovasculares isquémicos encefálicos y del tronco del encéfalo mencionados hasta aquí, también hay que referirse brevemente a la **isquemia medular**, menos frecuente. El accidente isquémico medular transitorio más típico es el *drop-attack*, consistente en paraparesia o tetraparesia súbitas y transitorias, por reducción del flujo sanguíneo que recibe la médula cervical a través de las arterias espinales, ramas de la arteria vertebral. Los infartos medulares se manifiestan por los correspondientes síndromes de cordones anterolaterales, cordonal posterior y de sección medular, que se describen en capítulos previos.

HEMORRAGIA CEREBRAL

La sangre extravasada puede localizarse en el parénquima encefálico o en el tronco del encéfalo (hemorragia intraparenquimatosa), ya sea exclusivamente en el espacio subaracnoideo (hemorragia subaracnoidea), entre la duramadre y la aracnoides (hematoma subdural) o por fuera de la duramadre (hematoma epidural).

HEMORRAGIA INTRAPARENQUIMATOSA

Recibe también la denominación de **hematoma intraparenquimatoso**. Es la forma de hemorragia del sistema nervioso central más frecuente. La mayor parte de las veces, su origen es una **rotura de arterias perforantes** o de **ramitas de arterias superficiales** (fig. 66-5). Su principal causa es la *hipertensión arterial*, que aumenta la fragilidad de los vasos a través de la degeneración hialina (lipohialinosis) de la pared vascular, y asimismo provoca el desarrollo de microaneurismas de Charcot y

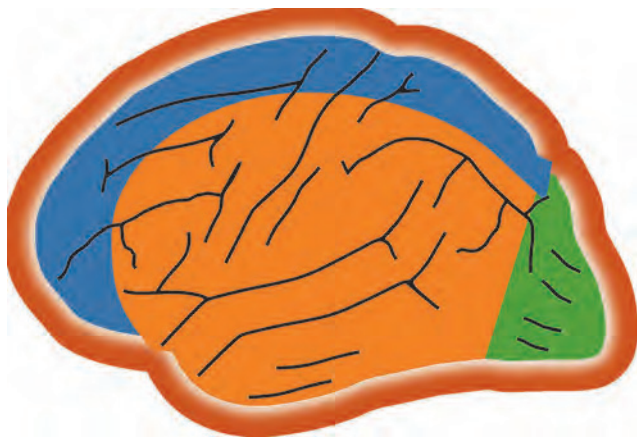


Figura 66-4 Distribución cortical de las arterias cerebrales. Las ramas superficiales de la arteria cerebral media son las encargadas de irrigar (señalado en azul) la corteza motora y la sensitiva, con excepción de las porciones de las mismas correspondientes a la extremidad inferior, así como las áreas del lenguaje de Broca y de Wernicke y las radiaciones ópticas, que discurren por el lóbulo temporal. Las ramas superficiales de la arteria cerebral anterior proporcionan irrigación (señalado en naranja) a las estructuras corticales encargadas de la innervación motora y sensitiva de la extremidad inferior. Las ramas superficiales de la arteria cerebral posterior irrigan (en verde) las estructuras del tercio posterior de los hemisferios cerebrales.

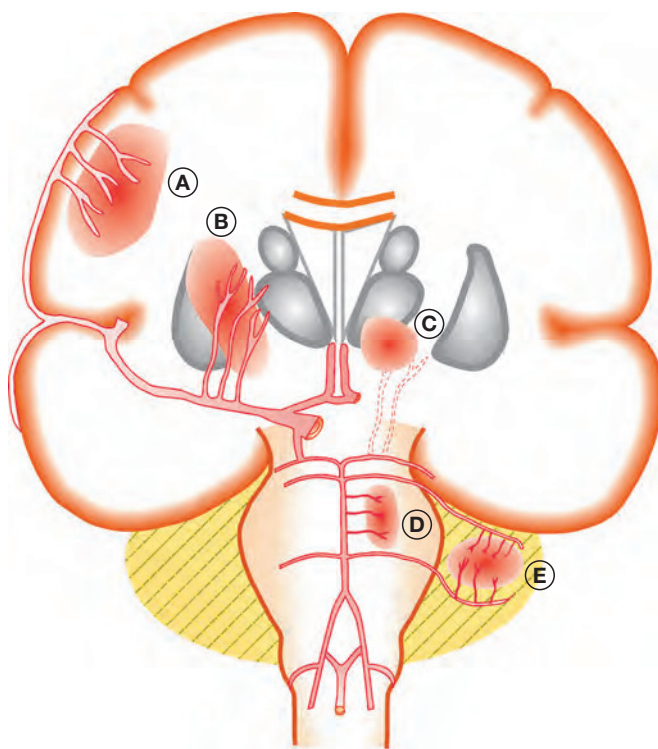


Figura 66-5 Localizaciones más características de la hemorragia intraparenquimatosa. A: en la sustancia blanca hemisférica (sangrado de las ramitas de arterias superficiales); B: en los ganglios basales (putamen) y la cápsula interna (sangrado de arterias lenticuloestriadas, ramas de la cerebral media); C: en el tálamo (sangrado de arterias talamogenuculadas, ramas de la cerebral posterior); D: en la protuberancia (sangrado de ramas paramedianas de la arteria basilar); E: en el cerebelo (sangrado de arterias cerebelosas).

Bouchard (dilataciones de la pared de los pequeños vasos arteriales, especialmente las arterias perforantes), que son zonas propensas a romperse. En individuos normotensos de edad avanzada hay que considerar la posibilidad de que la hemorragia sea debida a una *angiopatía amiloidea*, que se caracteriza por el depósito de amiloide en la pared de los vasos pequeños de la corteza cerebral (v. cap. 49).

Las repercusiones de la hemorragia intraparenquimatosa son las siguientes:

- **Efecto masa:** es la compresión, y subsiguiente lesión, de las estructuras adyacentes a la hemorragia; este efecto lo ejerce tanto la acumulación de sangre en el interior del parénquima como el edema que se forma alrededor del hematoma. En la génesis del edema intervienen, entre otros factores, el aumento de permeabilidad de la barrera hematoencefálica, por efecto de proteasas extravasadas al espacio intersticial (*edema vasogénico*, v. más adelante), y la acción

osmótica de las proteínas plasmáticas presentes en la colección de sangre extravasada. El volumen inicial de la masa tiende a incrementarse no sólo por la posible persistencia del sangrado, sino porque también sangran los vasos arteriales colindantes, al romperse como consecuencia del efecto mecánico que ejerce sobre ellos el hematoma.

- **Muerte de neuronas:** puede producirse porque se lesiona la propia sustancia gris, como es el caso en las hemorragias localizadas en los ganglios basales o el tálamo; cuando el hematoma se ubica en la sustancia blanca (p. ej., en los lóbulos cerebrales), es probable que algunos productos contenidos en la sangre extravasada provoquen la muerte por necrosis y apoptosis de neuronas colindantes.
- **Hipertensión intracraneal:** es consecuencia del aumento de contenido de la cavidad del cráneo; condiciona la aparición de hernias del tejido nervioso (v. más adelante).

Manifestaciones

La expresión clínica depende de la localización de la hemorragia:

- La hemorragia localizada en la sustancia blanca hemisférica (fig. 66-5 A) produce déficit neurológicos diversos dependientes del lóbulo afectado.
- La hemorragia que afecta al putamen o al tálamo y a la cápsula interna adyacente (fig. 66-5 B, C) cursa con hemiplejía y hemianestesia contralaterales.
- La hemorragia protuberancial (fig. 66-5 D) origina coma (infratentorial primario).
- La hemorragia cerebelosa (fig. 66-5 E) se manifiesta por ataxia, a la que se le puede asociar un estado de coma (infratentorial secundario) si se comprimen las estructuras del tronco del encéfalo.

Cuando la hemorragia se localiza en regiones profundas de los hemisferios, la sangre puede acceder al sistema ventricular y, desde ahí, al espacio subaracnoideo, con el consiguiente cambio de color del líquido cefalorraquídeo.

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

En la hemorragia subaracnoidea tiene lugar un sangrado directo en el espacio subaracnoideo como consecuencia, por ejemplo, de la rotura de un aneurisma congénito de alguna de las arterias que forman el polígono de Willis. Su traducción clínica característica son sendos síndromes de *inflamación meníngea*, por la irritación química de las meninges, y de *hipertensión intracraneal*. No se observan signos de focalidad neurológica, salvo cuando a la hemorragia se asocia el espasmo de

algún vaso intracerebral, lo que determina la consiguiente isquemia focal (no se conoce con precisión el mecanismo de esta complicación).

HEMATOMA SUBDURAL Y EPIDURAL

Ambos son de origen traumático y sus manifestaciones son, por un lado, las de hipertensión intracraneal, ya que ocupan espacio dentro del cráneo y, por otro lado, signos neurológicos focales originados por la compresión de estructuras nerviosas subyacentes.

HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL

La cavidad craneal contiene tejido nervioso, sangre que fluye por los vasos sanguíneos, meninges y líquido cefalorraquídeo. Como el hueso que forma la calota es rígido y las estructuras albergadas en el cráneo son escasamente compresibles, se entiende que para mantener

una presión intracraneal normal el volumen total del contenido deba permanecer constante. Los principales mecanismos de hipertensión intracraneal son:

- **Aumento del volumen correspondiente al encéfalo:** es lo más frecuente. El exceso de volumen puede estar vinculado a una *masa ocupante de espacio* en el seno del parénquima nervioso (hematoma, tumor o absceso) o tratarse de un aumento del contenido acuoso del cerebro, que es lo propio del *edema encefálico* (fig. 66-6). El *edema vasogénico* es debido al paso de plasma al espacio intersticial como consecuencia de un incremento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (p. ej., infecciones del parénquima cerebral, tumor o hemorragia cerebral) o de una elevación de la presión hidrostática en los capilares (p. ej., hipertensión arterial grave). El *edema citotóxico*, o celular, se produce por el paso de agua desde el espacio intersticial al interior de las neuronas, astrocitos y células endoteliales; se instau-

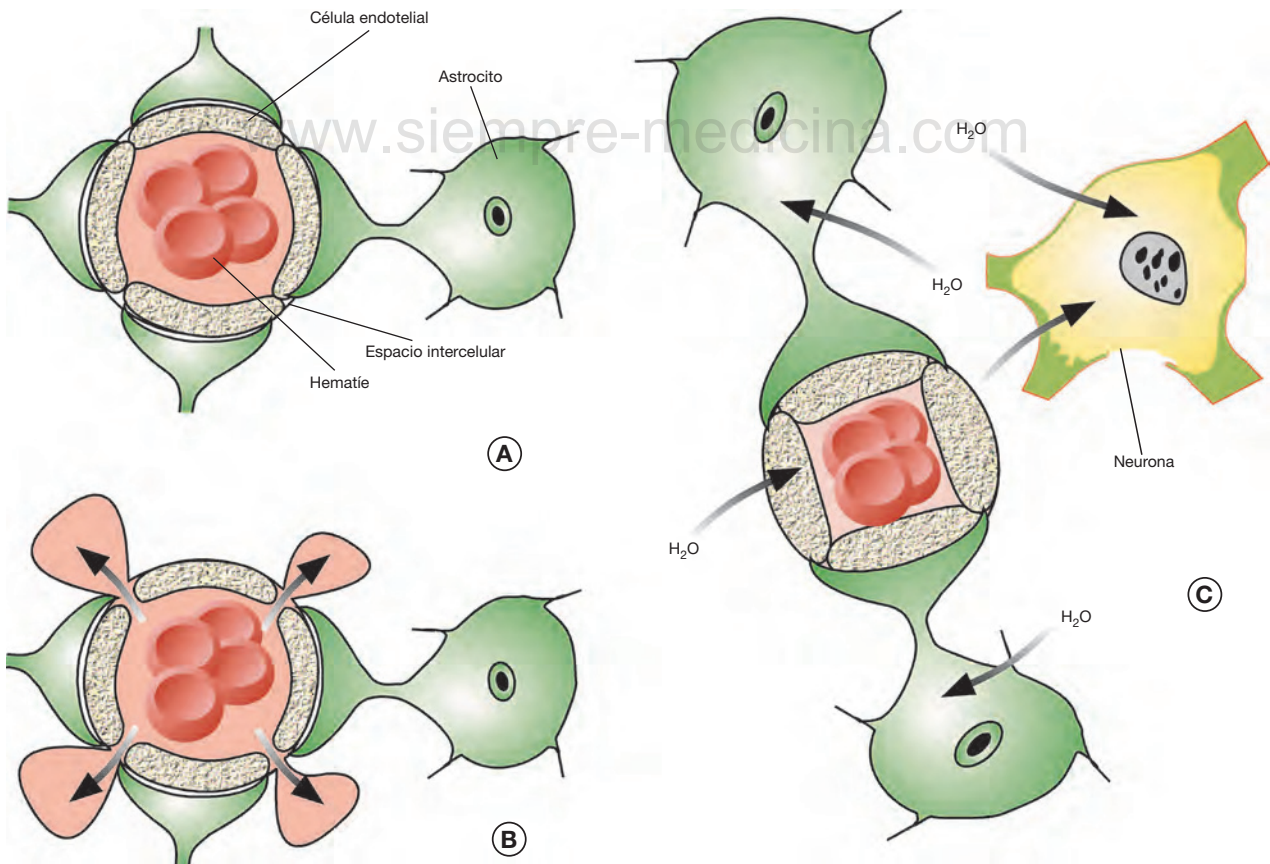


Figura 66-6 Barrera hematoencefálica (A), edema vasogénico (B) y edema citotóxico (C). Entre las estructuras nerviosas y la sangre se interpone una barrera funcional (hematoencefálica) constituida por endotelio capilar y prolongaciones de los astrocitos, que se adhieren a las células endoteliales y rodean los capilares. En el edema vasogénico el plasma accede al espacio intersticial, mientras que en el edema citotóxico se trasfiere agua desde dicho espacio hasta el interior de las células endoteliales, de los astrocitos y de las neuronas.

ra en dos situaciones: *a)* disminución del aporte de oxígeno (p. ej., isquemia), con el consiguiente defecto de provisión energética de la célula, fracaso de la bomba Na^+/K^+ ATPasa y acumulación intracelular de sodio, y *b)* situaciones que cursan con hipoosmolaridad del espacio extracelular (p. ej., deshidratación hipotónica). Aún puede incluirse el denominado *edema hidrocefálico*, que se localiza en la sustancia blanca periventricular porque el fluido que constituye el edema es líquido cefalorraquídeo, que accede al tejido nervioso a través de las células ependimarias que tapizan los ventrículos cuando se acumula a tensión en el sistema ventricular (p. ej., en la hidrocefalia obstructiva).

- **Acumulación de sangre en las membranas meníngeas:** hematoma subdural y epidural.
- **Incremento del volumen de sangre intravascular:** ejemplariza este mecanismo cualquier situación que condicione un defectuoso drenaje venoso cerebral (p. ej., síndrome mediastínico, trombosis del seno venoso longitudinal superior). Otra posibilidad es el aumento del flujo sanguíneo cerebral consecuente a la vasodilatación arterial inducida por un exceso de dióxido de carbono en la sangre.
- **Aumento de líquido cefalorraquídeo:** sus causas son las que han sido consideradas al estudiar los trastornos de su dinámica (v. cap. 65).

Para mantener una presión intracraneal normal se requiere que cualquier incremento de volumen de alguna de las estructuras contenidas en el cráneo sea compensado con una disminución del volumen correspondiente a las otras. Dado que la mayor compresibilidad la poseen la sangre y el líquido cefalorraquídeo, éstos son los únicos elementos que pueden llevar a cabo una potencial compensación de la hipertensión intracraneal, siempre que no sea su propia variación de volumen la causa del aumento de presión dentro del cráneo. Así, el líquido cefalorraquídeo se desplaza hacia el espacio subaracnoideo perimedular y se reduce el contenido hemático de las venas y, además, de los senos venosos. De esta forma se consigue que, ante grandes incrementos de volumen, la elevación de la presión intracraneal sea menor de lo esperado.

MANIFESTACIONES

A medida que se agrava el conflicto de espacio dentro del cráneo, son menos eficaces los mecanismos de compensación referidos, alcanzándose un límite a partir del cual la presión intracraneal se eleva rápidamente y de forma exponencial, de forma que pequeños incrementos volumétricos elevan la presión de forma desproporcionada, apareciendo entonces las manifestaciones clínicas.

La tríada característica de la hipertensión intracraneal consiste en:

- **Cefalea:** es el resultado de la compresión y tracción de las estructuras intracraneales dotadas de nociceptores, fundamentalmente los vasos sanguíneos. La intensidad de la cefalea aumenta de madrugada, ya que el incremento de dióxido de carbono en la sangre durante el sueño provoca una dilatación de los vasos cerebrales, y el mayor flujo sanguíneo agrava la hipertensión intracraneal. La cefalea también es más intensa tras el ejercicio, al toser y al cambiar la postura de la cabeza, porque en todas estas circunstancias se incrementa de forma momentánea la presión intracraneal al reducirse el retorno venoso del cráneo.
- **Vómitos:** están originados por el estímulo mecánico del centro bulbar del vómito; con frecuencia se presentan bruscamente por la mañana, coincidiendo con la mayor intensidad de la cefalea, y no suelen estar precedidos de náuseas (vómitos «en escope-tazo»).
- **Edema de la papila óptica:** es el signo más importante de hipertensión intracraneal. Al examinar el fondo de ojo con el oftalmoscopio, se constata una borrosidad de los bordes de la papila (en condiciones normales éstos se delimitan con nitidez) y una mayor hinchazón del disco papilar. Es probable que la transmisión del aumento de la presión intracraneal al espacio subaracnoideo perióptico ocasione una detención del flujo axoplásmico en las fibras del nervio óptico, y el fluido acumulado sería el causante del edema papilar.

Otras posibles manifestaciones de hipertensión intracraneal son el aumento de tamaño del cráneo en los niños, ya que dicha estructura ósea es parcialmente distensible, o trastornos cardiocirculatorios (bradicardia, hipertensión arterial) por disfunción de los correspondientes centros nerviosos reguladores.

Hernias

En las masas ocupantes de espacio el aumento de la presión se limita inicialmente al compartimento intracraneal que ocupan. Sin embargo, al crearse una diferencia de presiones entre esta región y las colindantes, las estructuras contenidas en el compartimento afectado tienden a desplazarse hacia los compartimentos adyacentes (hernia o enclavamiento), lo que determina la compresión del tejido nervioso y de los vasos que albergan. Se distinguen las siguientes posibilidades (fig. 66-7):

- **Hernia de la circunvolución cingulada:** la circunvolución inferior de la cara interna del lóbulo frontal se

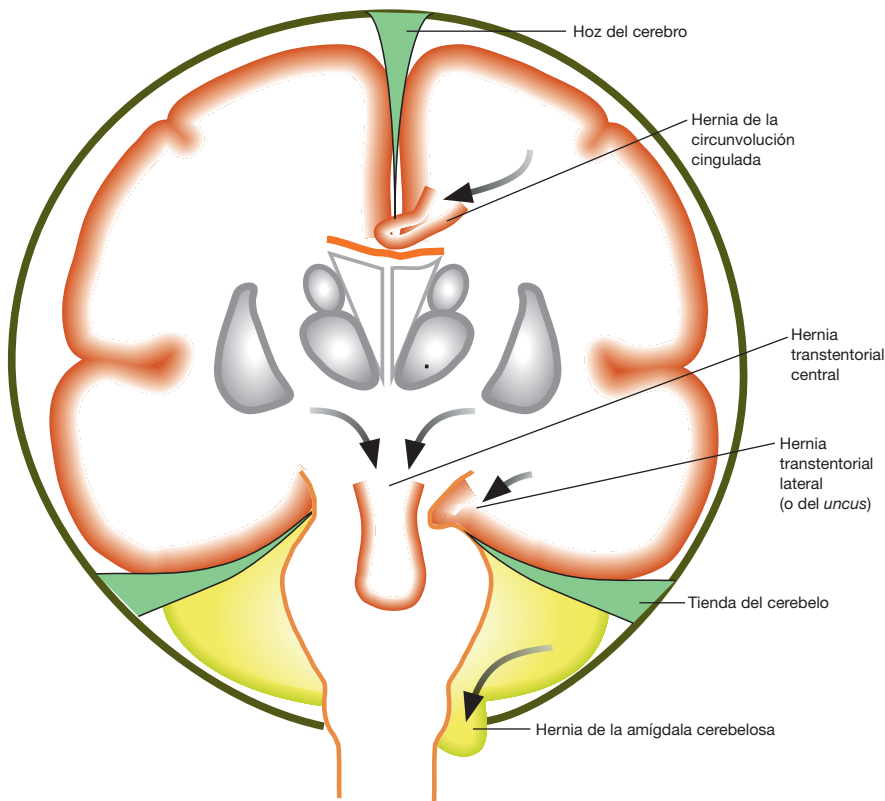


Figura 66-7 Hernias en la hipertensión intracraneal.

www.siempre-medicina.com

desplaza hacia el lado contrario a través del espacio existente entre la hoz del cerebro y el cuerpo calloso. Su consecuencia más trascendente es la compresión de la arteria cerebral anterior.

- **Hernia transtentorial:** existe un desplazamiento de tejido nervioso supratentorial a través del tentorio (tienda del cerebelo). Se distinguen dos tipos: *a) hernia transtentorial lateral o del uncus*, en la cual esta región del lóbulo temporal del hemisferio ocupado por la lesión se introduce entre el borde libre del tentorio y el mesencéfalo, y *b) hernia transtentorial central*, que es el desplazamiento en dirección hacia el tronco del encéfalo de estructuras pertenecientes a

ambos hemisferios y al diencéfalo. La consecuencia más importante de las hernias transtentoriales es el *coma infratentorial secundario*, cuyas características particulares se han estudiado en el capítulo 64.

- **Hernia de las amígdalas cerebelosas:** estas estructuras pasan a través del agujero occipital y comprimen el bulbo. Además de las lesiones ocupantes de espacio en el cerebelo, la hernia también puede producirse cuando se realiza una punción lumbar en un individuo con hipertensión intracraneal, independientemente de cuál sea su causa. La lesión bulbar provoca trastornos cardiovasculares y respiratorios y puede acarrear la muerte del paciente.

PUNTOS CLAVE

- Los dos sistemas arteriales encargados de la irrigación del cerebro, cerebelo y tronco del encéfalo son el carotídeo y el vertebrobasilar. Ambos sistemas carotídeos se conectan entre sí mediante la arteria comunicante anterior, y cada uno de ellos se anastomosa con el sistema vertebral del mismo lado por medio de la arteria comunicante posterior.
- El mecanismo determinante de isquemia difusa del sistema nervioso central es el descenso brusco de la perfusión tisular global, por reducción del gasto cardíaco o de la resistencia periférica total.
- El mecanismo más relevante de isquemia focal es la reducción de la luz arterial por estenosis orgánica o funcional, o la oclusión arterial por un trombo o un émbolo.
- Se denomina área de penumbra isquémica una zona de tejido nervioso poco irrigada que conserva aún una actividad metabólica mínima y su integridad estructural, por lo que puede recuperar totalmente su función si aumenta el flujo de sangre que recibe.
- En la isquemia cerebral difusa la necrosis se localiza preferentemente en la periferia de los territorios dependientes de cada arteria (ley del campo más distante e infartos frontera).
- Infarto lacunar o laguna: pequeña área de necrosis debida generalmente a la obstrucción de una arteria perforante.
- La ceguera monocular transitoria (amaurosis fugaz) es una manifestación de isquemia del territorio de la carótida interna.
- La oclusión del tronco de la arteria cerebral media del hemisferio dominante cursa con afasia global y hemiplejía derecha. La oclusión de las ramas superficiales de la arteria cerebral media se manifiesta por un déficit motor contralateral de predominio braquial, y la obstrucción de las ramas superficiales de la arteria cerebral anterior se traduce por un déficit motor contralateral de predominio crural.
- En la hemorragia cerebral la sangre extravasada puede localizarse por fuera de la duramadre (hematoma epidural), entre la duramadre y la aracnoides (hematoma subdural), exclusivamente en el espacio subaracnoideo (hemorragia subaracnoidea) o en el parénquima nervioso (hemorragia intraparenquimatosas).
- La hemorragia intraparenquimatosas se debe a la rotura de las arterias perforantes y de las ramitas de las arterias superficiales que irrigan la corteza; produce un efecto masa, hipertensión intracraneal y muerte neuronal.
- Los hematomas epidural y subdural se manifiestan por hipertensión intracraneal; la hemorragia subaracnoidea produce sendos síndromes de inflamación meníngea y de hipertensión intracraneal.
- La tríada característica de la hipertensión intracraneal es cefalea, vómitos y edema de la papila óptica.
- En la hernia de la circunvolución cingulada, ésta se desplaza hacia el lado contrario a través del espacio existente entre la hoz del cerebro y el cuerpo calloso, comprimiendo la arteria cerebral anterior.
- La hernia transtentorial consiste en el desplazamiento de tejido cerebral a través del tentorio; puede herniarse el *uncus* del lóbulo temporal del hemisferio afectado (hernia transtentorial lateral) o bien estructuras de ambos hemisferios junto con el diencéfalo (hernia transtentorial central). La consecuencia más importante es el coma estructural infratentorial.
- En la hernia de las amígdalas cerebelosas, éstas pasan a través del agujero occipital y comprimen el bulbo, pudiendo causar la muerte del paciente.

CASO CLÍNICO 1

**MOLESTIAS EN EL EPIGASTRIO
Y ADELGAZAMIENTO**

Mujer de 60 años de edad que fue enviada al servicio de urgencias porque, desde hacía 48 horas, vomitaba los alimentos que ingería, sólo toleraba líquidos y, entre lo que expulsaba, había restos de alimentos que había tomado en días previos. La paciente refería que «desde hace un mes tengo la sensación de que me lleno enseguida con poco que coma, y noto hinchazón y retortijones en la boca del estómago (señalaba con los dedos el epigastrio), tengo náuseas y, a veces, vomito, por eso como menos y he adelgazado 5 kg». Los síntomas habían sido atribuidos a una dispepsia.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, bien orientada e hidratada. T.^a 36,5 °C; pulso arterial regular a una frecuencia de 78 lat/min; presión arterial, 120/75 mmHg. Palpación en el hipocondrio derecho de una hepatomegalia de 6 cm por debajo del reborde costal, de consistencia dura y borde irregular. Resto de la exploración física, normal.

**EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS
INICIALES**

Hemograma, normal. Parámetros bioquímicos en sangre: glucosa, urea, creatinina, cloro, sodio, potasio,

calcio, proteínas totales, albúmina, bilirrubina, AST, ALT, colesterol y triglicéridos, en los límites normales; fosfatasa alcalina, 327 U/l; GGT, 110 U/l. Radiografía posteroanterior de tórax, normal. Radiografía simple de abdomen: figura 1-1.

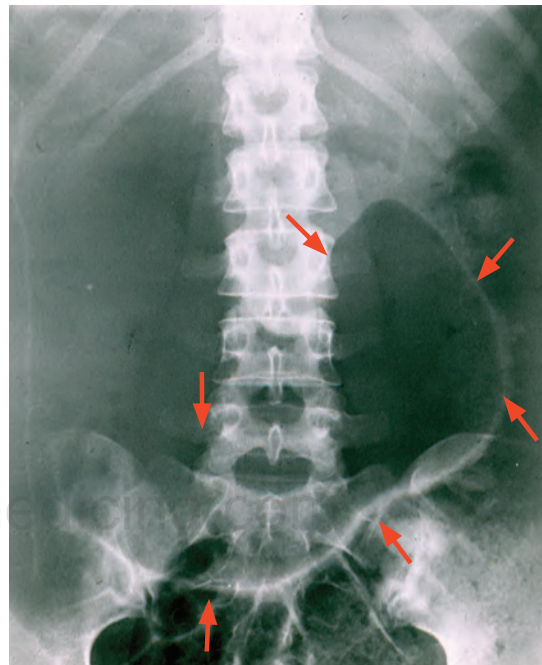


Figura 1-1 Radiografía simple de abdomen.

CASO CLÍNICO 2

ESTREÑIMIENTO

Mujer de 84 años de edad cuyo motivo de ingreso en el hospital fue que, desde 6 días antes, no había emitido ninguna deposición; la paciente indicaba que «a menudo tengo la sensación de que necesito evacuar, pero no hago deposición; noto retortijones en el vientre, con muchos ruidos de tripas, y desde hace 3 días el dolor es continuo, y tengo el vientre hinchado».

La paciente estaba diagnosticada de diabetes mellitus de tipo 2 desde hacía 25 años, en tratamiento con antidiabéticos orales. Su ritmo intestinal habitual consistía en alternancia de estreñimiento y diarrea; asimismo, sentía hormigueo en los pies.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, bien orientada e hidratada. T.^a 36,9 °C; pulso arterial regular a una frecuencia de 68 lat/min; presión arterial, 135/75 mmHg. Abdomen con distensión y timpanismo difusos, ruidos hidroaéreos intestinales escasos. Tacto rectal: heces duras palpables en la ampolla rectal. Hipoestesia bilateral «en calcetín» y ausencia de los reflejos rotuliano y patelar en ambas extremidades inferiores. Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hemograma, normal. Parámetros bioquímicos en sangre: urea, creatinina, cloro, sodio, potasio, calcio, proteínas totales, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, AST, ALT, colesterol y triglicéridos, en los límites normales; glucosa, 178 mg/dl. Radiografía posteroanterior de tórax: normal. Radiografía simple de abdomen: figura 2-1.



Figura 2-1 Radiografía simple de abdomen.

CASO CLÍNICO 3

DIARREA AGUDA Y ORINA ESCASA

Varón de 83 años de edad, derivado al hospital por presentar, desde 12 horas antes, deposiciones líquidas copiosas y frecuentes, y una temperatura corporal alrededor de 38 °C. El cuadro se inició un día después de asistir al banquete de boda de su nieto, y desde entonces sólo había ingerido agua en pequeñas cantidades, porque le producía náuseas y diarrea; el paciente también refería que «casi no he orinado desde hace horas». Otros comensales habían presentado una sintomatología similar, aunque más leve.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, ligeramente desorientado, sequedad de la mucosa lingual, presencia de pliegue cutáneo y ausencia de sudor axilar. T^a 38,9 °C; pulso arterial regular a una frecuencia de 110 lat/min; pre-

sión arterial, 110/70 mmHg. Dolor a la palpación abdominal, de forma difusa. Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hematíes, $4,165 \times 10^{12}/l$; Hb, 14,1 g/dl; Htc, 51%; VCM, 89 fl; HCM, 29 pg; CCMH, 33 g/dl; leucocitos, $14,6 \times 10^9/l$; neutrófilos, $12,2 \times 10^9/l$; plaquetas, $250 \times 10^9/l$. Parámetros bioquímicos en sangre: glucosa, cloro, sodio, calcio, bilirrubina, fosfatasa alcalina, AST, ALT, colesterol, triglicéridos, en los límites normales; urea, 160 mg/dl; creatinina, 1,7 mg/dl; potasio, 3,2 mmol/l; proteínas totales, 7,9 mg/dl; albúmina, 5,6 g/dl; proteína C reactiva, 14 mg/dl. Concentración urinaria de sodio, 10 mmol/l. Examen microscópico de las heces: figura 3-1. Radiografía posteroanterior de tórax, normal. Radiografía simple de abdomen, normal.

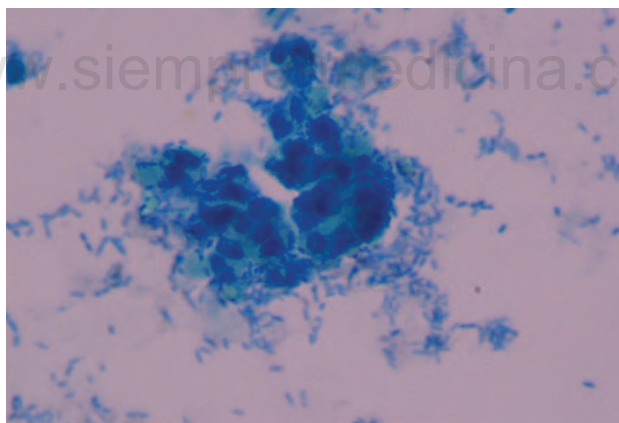


Figura 3-1 Examen microscópico de las heces (tinción con «azul de metileno»). (Dr. J. L. Muñoz, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Salamanca).

CASO CLÍNICO 4

DIARREA Y DOLOR ABDOMINAL DE LARGA EVOLUCIÓN

Varón de 51 años de edad, cuyo motivo de consulta consistió en que, desde 7 meses antes, había observado un aumento del número de deposiciones diarias y, además, eran menos consistentes de lo normal. Según su relato, dos hechos le habían llamado especialmente la atención: «las heces son de color amarillo pálido y quedan flotando en el agua». También refería que «desde hace 2 años, de repente noto un fuerte dolor en la parte superior del vientre (el paciente señalaba con la mano el epigastrio y el hipocondrio izquierdo) y, a veces, también en los riñones (señalaba la región lumbar), sobre todo después de comer, por lo que, aunque no he perdido el apetito, me retengo de comer y he adelgazado 15 kg». Había consultado a un médico, y como la colonoscopia que se realizó fue normal, los síntomas fueron atribuidos a un síndrome de intestino irritable. En el último mes el paciente tenía, además, sed intensa y orinaba más que de costumbre, incluso por la noche.

Al realizar la anamnesis dirigida, se constató un consumo diario medio de alcohol de 15 unidades de bebida estándar durante más de 30 años, y que la in-

gesta de bebidas alcohólicas se acompañaba ocasionalmente de dolor abdominal con las características descritas.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, bien orientado e hidratado. T.^a 36,2 °C; pulso arterial regular a una frecuencia de 78 lat/min; presión arterial, 120/75 mmHg. Índice de masa corporal, 16 kg/m²; lengua rojiza y depapilada, grietas en los ángulos de la boca, grasa subcutánea escasa en la región tricipital, pérdida de masa muscular en las regiones temporal y deltoidea. Distensión abdominal y timpanismo generalizados. Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hemograma, normal. Parámetros bioquímicos en sangre: urea, creatinina, cloro, sodio, calcio, bilirrubina, fosfatasa alcalina, AST y ALT, en los límites normales; glucosa, 226 mg/dl; potasio, 3,8 mmol/l; albúmina, 3,3 g/dl; tiempo de protrombina, 60% del valor normal. Radiografía posteroanterior de tórax, normal. Radiografía simple de abdomen: figura 4-1.



Figura 4-1 Radiografía simple de abdomen.

CASO CLÍNICO 5

DEPOSICIONES NEGRAS Y SOMNOLENCIA

Varón de 52 años de edad que, según la información aportada por sus familiares, presentaba desde hacía 10 días deposiciones de color negro y, en 2-3 ocasiones, había tenido vómitos de color oscuro; también indicaban que «cuando hablamos con él no mantiene la atención, apenas contesta, y se duerme con facilidad, mientras que por la noche está muy agitado». Aunque se le había recomendado la abstinencia de alcohol en varias ocasiones, al constatar en diversos análisis de sangre alteraciones de las pruebas de función hepática, el paciente seguía consumiendo, hasta pocos días antes, aproximadamente 20 unidades de bebida estándar/día. También era fumador de 20 cigarrillos/día.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente somnoliento, desorientado, bien hidratado. T.^a 36,4 °C; pulso arterial regular a una frecuencia de 115 lat/min; presión arterial, 100/70 mmHg. Ictericia de las conjuntivas. Eritema palmar. Lesión cutánea de la cara: figura 5-1. Aspecto del tórax y abdomen: figura 5-2. Movimientos repetitivos de flexión-extensión de ambas muñecas, a modo de salvas. Hepatomegalia perceptible a través de un signo del tímpano positivo. Tacto rectal: heces negras. Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hematíes, $2,900 \times 10^{12}/l$; Hb, 9,1 g/dl; Htc, 28%; VCM, 90 fl; HCM, 30 pg; CCMH, 33 g/dl; leucocitos, $6,8 \times 10^9/l$; neutrófilos, $5,2 \times 10^9/l$; plaquetas, $73 \times 10^9/l$.

Parámetros bioquímicos en sangre: glucosa, creatinina, cloro, sodio, potasio, calcio, fosfatasa alcalina, colesterol y triglicéridos, en los límites normales; urea, 35 mg/dl; bilirrubina total, 2,9 mg/dl; bilirrubina no conjugada, 1,5 mg/dl; proteínas totales, 6,5 mg/dl; albúmina, 2,6 g/dl; GGT, 115 U/l; AST, 65 U/l; ALT, 51 U/l; tiempo de protrombina, 52% del valor normal. Radiografía posteroanterior de tórax, normal.

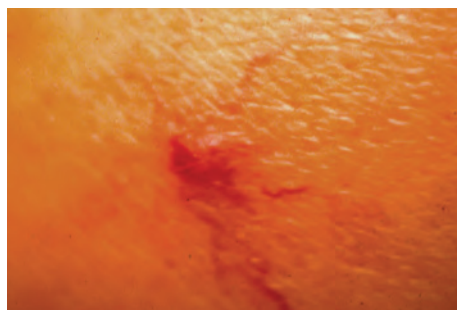


Figura 5-1 Lesión cutánea de la cara.



Figura 5-2 Aspecto del tórax y abdomen del paciente.

CASO CLÍNICO 6

DOLOR ABDOMINAL AGUDO Y FIEBRE

Mujer de 75 años de edad que fue enviada al hospital por dolor abdominal de 6 horas de duración. Sus características, según indicó la paciente, eran éstas: «al principio me dolía la parte superior del vientre (señalaba con la mano el epigastrio y el hipocondrio derecho), el dolor también se iba hacia el hombro derecho y vomité en varias ocasiones; luego, el dolor fue más fuerte, sobre todo en el lado derecho (señalaba el hipocondrio), tuve escalofríos y fiebre de 39 °C».

En los meses previos, la paciente ya había presentado dos «cólicos», consistentes en «dolor en el hígado y vómitos», por lo que se realizó una ecografía, observándose cálculos en el interior de la vesícula biliar.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, bien orientada e hidratada. T.^a 38,7 °C; pulso arterial regular a una frecuencia de 110 lat/min; presión arterial, 130/75 mmHg. Dolor y resistencia de la musculatura abdominal al palpar en el hipocondrio derecho; aumento de la intensidad del dolor tanto al palpar debajo de la última costilla derecha, provocando en ese momento una detención brusca de la respiración, como al retirar bruscamente del abdomen la mano del explorador. Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hematíes, $4 \times 10^{12}/l$; Hb, 13,8 g/dl; Htc, 40%; VCM, 88 fl; HCM, 31 pg; CCMH, 32 g/dl; leucocitos, $18,6 \times 10^9/l$; neutrófilos, $15,1 \times 10^9/l$; cayados, 6% de leucocitos totales; presencia de metamielocitos en el frotis de sangre periférica; plaquetas, $210 \times 10^9/l$. Parámetros bioquímicos en sangre: glucosa, urea, creatinina, cloro, sodio, potasio, calcio, proteínas totales, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina,

AST, ALT, colesterol y triglicéridos, en los límites normales; proteína C reactiva, 21 mg/dl. Radiografía de tórax y simple de abdomen, normales. Ecografía abdominal: vesícula biliar con engrosamiento de la pared y presencia de cálculos; colédoco y vías biliares intrahepáticas, normales.

EVOLUCIÓN

A las 24 horas de estar ingresada en el hospital, la paciente refirió «que se asfixiaba» y fue trasladada a la unidad de cuidados intensivos. **Exploración física:** tinte pálido cianótico de regiones acras, piel recubierta de sudor, T.^a 38,1 °C, pulso arterial regular a 120 lat/min, de amplitud reducida; presión arterial, 85/70 mmHg; estertores crepitantes diseminados por ambos hemitórax. **Exploraciones complementarias:** Hb, 13,2 g/dl; leucocitos, $3,6 \times 10^9/l$; neutrófilos, $3,1 \times 10^9/l$; cayados, 3% de leucocitos totales; plaquetas, $92 \times 10^9/l$; urea, 98 mg/dl; creatinina, 2,1 mg/dl; AST, 75 U/l; ALT, 156 U/l; tiempo de protrombina, 65% del valor normal; alargamiento de los tiempos de tromboplastina parcial activada y de trombina; SaO₂ respirando aire ambiente: 68%. Concentración urinaria de sodio, 50 mmol/l. Radiografía posteroanterior de tórax: figura 6-1.



Figura 6-1 Radiografía posteroanterior de tórax.

CASO CLÍNICO 7

DOLOR EN EL COSTADO IZQUIERDO

Mujer de 29 años de edad en cuya anamnesis refería que «desde hace 1 semana me duele el costado izquierdo, sobre todo al toser, y tengo fiebre alrededor de 38,5 °C». El médico de atención primaria, al que se dirigió inicialmente la paciente, había solicitado una radiografía posteroanterior de tórax y, además, inyectó en la dermis de la enferma un antígeno, con objeto de observar una posible reacción cutánea de hipersensibilidad al mismo; una vez visto el resultado del estudio radiológico y las características de la intradermoreacción, el facultativo solicitó el ingreso en el hospital.

Entre sus antecedentes familiares, destacaba un defecto familiar de la hemoglobina.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, orientada e hidratada. T.^a 38,1° C; pulso arterial regular a una frecuencia de 100 lat/min; presión arterial, 130/70 mmHg. Intradermoreacción: figura 7-1. Abolición del murmullo vesicular en la base del hemitórax izquierdo, con soplo, matidez y abolición de las vibraciones vocales a ese nivel. Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hematíes, $5,4 \times 10^{12}/l$; Hb, 10,5 g/dl; Htc, 33,5%; VCM, 61 fl; HCM, 19 pg; CCMH, 23 g/dl; leucocitos, $10,8 \times 10^9/l$; neutrófilos, $7,2 \times 10^9/l$; monocitos, $2,2 \times 10^9/l$; plaquetas, $307 \times 10^9/l$; ADE, 13,9%. Parámetros bioquímicos en sangre: glucosa, urea, creatinina, cloro, sodio, potasio, calcio, proteínas totales,

albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, AST, ALT, colesterol y triglicéridos, en los límites normales; proteína C reactiva, 4,1 mg/dl. Radiografía posteroanterior de tórax: figura 7-2.



Figura 7-1 Intradermoreacción.

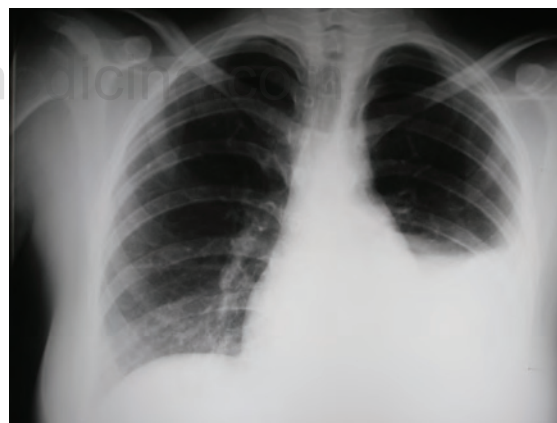


Figura 7-2 Radiografía posteroanterior de tórax.

CASO CLÍNICO 8

FIEBRE Y FATIGA AL RESPIRAR

Varón de 73 años de edad que fue derivado al servicio de urgencias, donde refirió que «desde hace 1 semana tengo fiebre, que ha subido hasta 39,5 °C por la noche, toso y arranco unas flemas de color amarillento, mientras que antes eran claras, también noto pitidos en el pecho y fatiga al respirar, incluso casi sin moverme»; «he visto que se me hinchan los pies y orino menos de lo normal», añadió a continuación.

Desde muchos años antes, el paciente tosía y expectoraba casi a diario y tenía sensación de ahogo que había ido en aumento; incluso necesitaba la administración de oxígeno en su domicilio. Había sido fumador de, aproximadamente, 50 cigarrillos durante más de 40 años, hábito que no había abandonado totalmente en la actualidad, a pesar de habérselo recomendado en numerosas ocasiones.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, bien orientado e hidratado. T.^a 37,7 °C, pulso arterial regular a una frecuencia de 80 lat/min; presión arterial, 145/75 mmHg. Aspecto de la facies del paciente: figura 8-1. Ingurgitación yugular a 45°. Movimientos repetitivos de flexión-extensión de ambas muñecas, a modo de salvas. Roncus y sibilancias de predominio espiratorio en ambos hemitórax. Hepatomegalia de 3 cm, de borde liso y doloroso a la palpación, reflujo abdominoyugular positivo. Edema de ambos pies y maléolos. Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hematíes, $5,960 \times 10^{12}/l$; Hb, 17,4 g/dl; Htc, 58%; VCM, 89 fl; HCM, 30 pg; CCMH, 31 g/dl; leucocitos, $13,6 \times 10^9/l$; neutrófilos, $10,2 \times 10^9/l$; plaquetas, $225 \times 10^9/l$. Parámetros bioquímicos en sangre: glucosa, urea, creatinina, cloro, sodio, potasio, calcio, proteínas totales, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, colesterol y triglicéridos, en los límites normales; AST, 40 U/l; ALT, 72 U/l; proteína C reactiva, 7,2 mg/dl; pH, 7,36; PaO₂, 55 mmHg; PaCO₂, 60 mmHg; bicarbonato, 34 mmol/l. ECG: figura 8-2. Radiografía posteroanterior de tórax: figura 8-3.



Figura 8-1 Aspecto de la facies del paciente.



Figura 8-2 ECG.



Figura 8-3 Radiografía posteroanterior de tórax.

CASO CLÍNICO 9

DIFICULTAD PARA RESPIRAR Y TUMEFACCIÓN DE UNA PIERNA

Mujer de 70 años de edad cuya familia llamó al médico de guardia porque se quejaba de «dificultad para respirar y dolor en el costado izquierdo, más fuerte al tomar aire». Desde 7 días antes, la paciente se había percatado de que su pierna izquierda estaba hinchada, aunque no le había dado importancia a este hecho porque, unos días antes, había sufrido una caída accidental en su domicilio; desde entonces, pasaba mucho tiempo sentada, y apenas andaba.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, bien orientada e hidratada. T.^a 37,9 °C; pulso arterial regular a una frecuencia de 120 lat/min; presión arterial, 125/70 mmHg. Aspecto de las extremidades inferiores: figura 9-1; aumento de temperatura de la extremidad inferior izquierda y dolor al palparla, pulsos arteriales normales. Roce en la base del hemitórax izquierdo. Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hematíes, $4,2 \times 10^{12}/l$; Hb, 14,1 g/dl; Htc, 42%; VCM, 85 fl; HCM, 29 pg; CCMH, 31 g/dl; leucocitos, $14,5 \times 10^9/l$; neutrófilos, $10,5 \times 10^9/l$; plaquetas, $265 \times 10^9/l$. Parámetros bioquímicos en sangre: urea, creatinina, cloro, sodio, potasio, calcio, proteínas to-

tales, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, AST, ALT, colesterol y triglicéridos, en los límites normales; pH, 7,37; PaO₂, 55 mmHg; PaCO₂, 35 mmHg; bicarbonato, 22 mmol/l. ECG: figura 9-2. Radiografía posteroanterior de tórax: normal.



Figura 9-1 Aspecto de las extremidades inferiores.

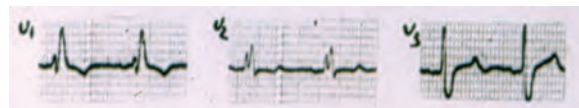


Figura 9-2 ECG.

CASO CLÍNICO 10

FALTA BRUSCA DE AIRE Y SOPLO CARDÍACO

Varón de 54 años de edad, conducido al servicio de urgencias del hospital tras haberse despertado repentinamente por la noche sintiendo, expresado en palabras suyas, una «falta brusca de aire que me obligó a levantarme de la cama y a sentarme en un sillón, donde respiraba mejor». Esa sensación ya la había notado el paciente durante los 6 meses anteriores, sobre todo cuando realizaba esfuerzos, y en ese mismo período de tiempo había tenido, mientras daba un paseo, «un dolor intenso en el pecho (el paciente señalaba la región del esternón), que duró unos 2 ó 3 minutos». También refería que «desde hace unas semanas orino poco y a menudo, tanto durante el día como por la noche».

A la edad de 25 años, con motivo de una revisión médica, se le había detectado un soplo en el corazón. La radiografía de tórax y el ECG habían sido normales, por lo que el soplo fue calificado de funcional. Aunque su médico le recomendó revisiones periódicas, el paciente, al no tener síntomas, no las realizó.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, bien orientado e hidratado. T.^a 36,5 °C; pulso arterial regular a una frecuencia de 110 lat/min; presión arterial, 105/70 mmHg. Latido amplio y sostenido de la punta del corazón, perceptible en el 5.º espacio intercostal, por fuera de la línea medio-clavicular. *Thrill* sistólico en el área aórtica. Auscultación en esa misma área de un soplo mesosistólico rudo, irradiado hacia las carótidas; soplo protomesosistólico en el área mitral, irradiado hacia la axila. Estertores crepitantes diseminados por ambos hemitórax. Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hemograma, normal. Parámetros bioquímicos en sangre: glucosa, cloro, sodio, calcio, proteínas totales, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, AST, ALT, colesterol y triglicéridos, en los límites normales; urea, 98 mg/dl; creatinina, 1,6 mg/dl. ECG: ritmo sinusal a una frecuencia de 115 lat/min, sin otras alteraciones. Radiografía posteroanterior de tórax: figura 10-1.

www.siempre-medicina.com

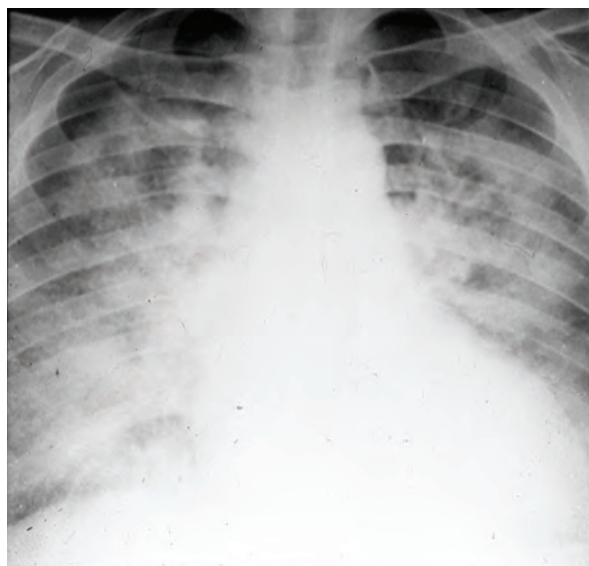


Figura 10-1 Radiografía posteroanterior de tórax.

CASO CLÍNICO 11

OPRESIÓN Y DOLOR EN EL PECHO

Varón de 54 años de edad que fue atendido en el servicio de urgencias por «una fuerte opresión y dolor en medio del pecho (el paciente lo señalaba cerrando el puño), que se va hacia el cuello y se acompaña de sensación de ahogo»; había empezado 1 hora antes, mientras estaba desayunando. En las semanas previas ya había presentado, mientras paseaba, varios episodios similares al actual, pero menos intensos y de menor duración.

El paciente era hipertenso desde 15 años antes, controlado irregularmente porque no seguía bien el tratamiento antihipertensivo, y fumaba unos 40 cigarrillos diarios desde su juventud.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, bien orientado e hidratado. T.^a 36,9 °C; pulso arterial regular a una frecuencia de 65 lat/min; presión arterial, 155/95 mmHg. Soplo holosistólico, suave, en el área mitral, irradiado hacia la axila. Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hematíes. $4,450 \times 10^{12}/l$; Hb, 14,1 g/dl; Htc, 49%; VCM, 90 fl; HCM, 30 pg; CCMH, 30 g/dl; leucocitos, $15,8 \times 10^9/l$; neutrófilos, $10,2 \times 10^9/l$; plaquetas, $325 \times 10^9/l$. Parámetros bioquímicos en sangre: glucosa, urea, creatinina, cloro, sodio, potasio, calcio, proteínas totales, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, AST y ALT, en los límites normales; creatincinasa MB y troponina I, elevadas. ECG: figura 11-1. Radiografía posteroanterior de tórax: normal.

EVOLUCIÓN

A las 4 horas del ingreso en la unidad coronaria, en la exploración física se constató una presión arterial de 90/70 mmHg, piel fría, hiperhidrosis y cianosis de partes acras. Exploraciones complementarias: pH, 7,28, PaO₂, 80 mmHg; PaCO₂, 29 mmHg; bicarbonato, 14 mmol/l.

www.siempre-medicina.com

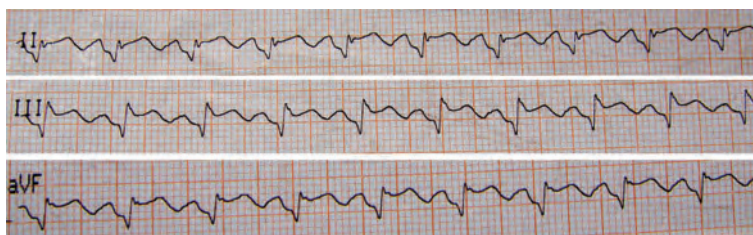


Figura 11-1 ECG.

CASO CLÍNICO 12

HINCHAZÓN GENERALIZADA

Varón de 54 años que en la consulta narró lo siguiente: «desde hace unas semanas noto la cara hinchada, sobre todo los párpados por la mañana, al despertarme»; «también se me hinchan las manos y las piernas, éstas sobre todo a última hora del día». El paciente no había observado cambios del volumen de diuresis ni del aspecto de la orina. Fumaba unos 30 cigarrillos/día desde los 20 años de edad.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, bien orientado e hidratado. T.^a 36,6 °C; pulso arterial regular a una frecuencia de 72 lat/min; presión arterial, 125/80 mmHg. Edema

palpebral, de las manos y de ambas extremidades inferiores, con fóvea. Abolición del murmullo vesicular, matidez y disminución de las vibraciones vocales en la base de ambos hemitórax. Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hemograma, normal. Parámetros bioquímicos en sangre: glucosa, urea, creatinina, cloro, sodio, potasio, calcio, bilirrubina, fosfatasa alcalina, AST y ALT, en los límites normales; proteínas totales, 5 g/dl; albúmina, 1,7 g/dl; colesterol total, 321 mg/dl; triglicéridos, 135 mg/dl. Examen de la orina: proteínas ++++; cilindros grasos en el sedimento urinario; resto del análisis sistemático, normal. Radiografía posteroanterior de tórax: figura 12-1.



Figura 12-1 Radiografía posteroanterior de tórax.

CASO CLÍNICO 13

CANSANCIO Y PICOR

Varón de 51 años de edad cuyo motivo de consulta fue que «desde hace unos 3-4 meses me canso cada vez más, y en las 2 últimas semanas tengo mareos y algo de fatiga al respirar cuando subo las escaleras». Durante los 15 días previos, el paciente había notado, además, un intenso picor «por todo el cuerpo, que casi no me deja dormir».

Entre sus antecedentes familiares, destacaba que el padre había fallecido como consecuencia de un cáncer de colon.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, bien orientado e hidratado. T.^a 36,3 °C, pulso arterial regular a una frecuencia de 92 lat/min; presión arterial, 125/87 mmHg. Palidez de la piel y de las mucosas, con lesiones cutáneas (fig. 13-1). Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hematíes, $4,01 \times 10^{12}/l$; Hb, 7,4 g/dl; Htc, 23,6%; VCM, 63 fl; HCM, 18 pg; CCMH, 26 g/dl; leucocitos, $8,7 \times 10^9/l$; neutrófilos, $6,2 \times 10^9/l$; plaquetas, $228 \times 10^9/l$; ADE, 19,3%. Parámetros bioquímicos en sangre: glucosa, urea, creatinina, cloro, sodio, potasio, calcio, proteínas totales, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, AST, ALT, colesterol y triglicéridos, en los límites normales. Radiografía posteroanterior de tórax: figura 13-2.

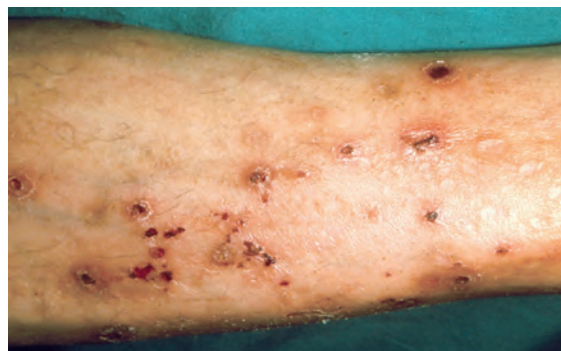


Figura 13-1 Lesiones cutáneas.

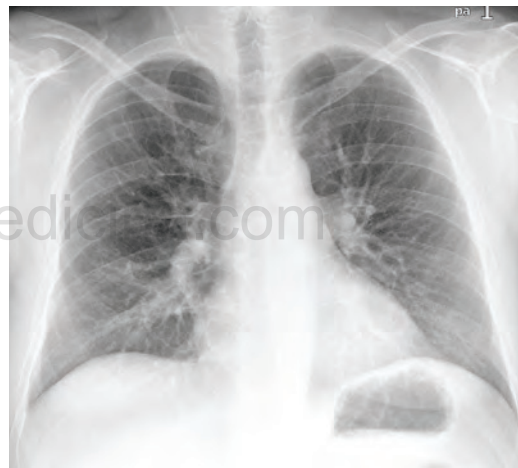


Figura 13-2 Radiografía posteroanterior de tórax.

CASO CLÍNICO 14

CANSANCIO Y DOLOR EN LOS HUESOS

Mujer de 62 años de edad que fue dirigida al hospital por su médico de atención primaria al constatar una alteración en el proteinograma electroforético del suero de la paciente (fig. 14-1). Ésta, una vez en la consulta del hospital, relató que «desde hace unos 3 meses me canso en cuanto hago algo, tengo flojera en las piernas y en los brazos, y por eso dejo a medias las labores de la casa». «En el último mes me duelen todos los huesos, sobre todo la espalda (la paciente señalaba la columna dorsal), y me ha llamado la atención que llevo un tiempo muy estreñida, lo que no me había ocurrido hasta ahora», añadió la paciente.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, bien orientada e hidratada. T.^a 36,2 °C, pulso arterial regular a una frecuencia de 80 lat/min; presión arterial, 140/70 mmHg. Palidez de la piel y de las mucosas. Dolor a la percusión de las vértebras dorsales. Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hematíes, $3,01 \times 10^{12}/l$; Hb, 9,1 g/dl; Htc, 28%; VCM, 91 fl; HCM, 30 pg; CCMH, 26 g/dl; leucocitos, $8,7 \times 10^9/l$; neutrófilos, $6,2 \times 10^9/l$; plaquetas, $180 \times 10^9/l$; ADE, 13,3%; índice de reticulocitos, 1. Parámetros bioquímicos en sangre: glucosa, urea, creatinina, cloro, sodio, potasio, bilirrubina, fosfatasa alcalina, AST, ALT, colesterol y triglicéridos, en los límites normales; calcio, 12,5 mg/dl; proteínas totales, 9,7 g/dl. Radiografía de tórax: imágenes de hipodensidad radiológica en las vértebras D10 y D12. Radiografía del cráneo: figura 14-2.

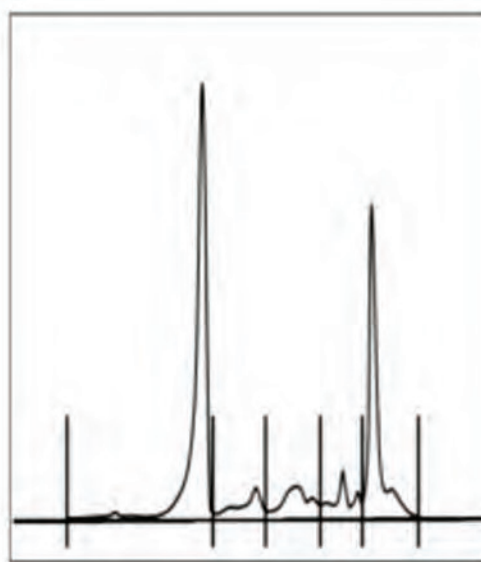


Figura 14-1 Proteinograma electroforético del suero.

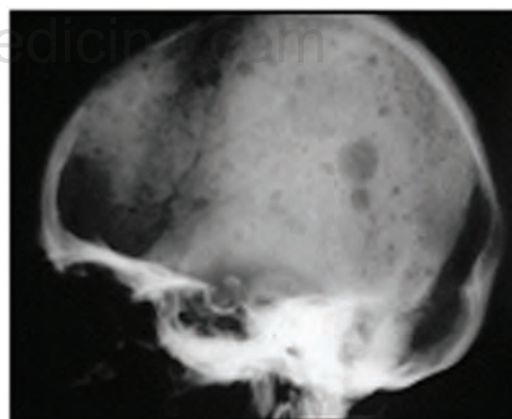


Figura 14-2 Radiografía de cráneo.

CASO CLÍNICO 15

BULTOS EN LAS AXILAS

Varón de 67 años de edad que consultó porque «mientras me duchaba, me toqué unos bultos en las axilas». Además, refería que «desde hace 1 mes noto como si, al comer, los alimentos se detuvieran antes de llegar al estómago (el paciente señalaba la apófisis xifoides)».

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, bien orientado e hidratado. T.^a 36,8 °C, pulso arterial regular a una frecuencia de 78 lat/min; presión arterial, 135/80 mmHg. Edema de la cara y de ambos brazos. Aspecto del tórax del paciente: figura 15-1. Detalle de las venas del cuello: figura 15-2. Adenopatías de 3-4 cm, blandas e indoloras, en ambas axilas. Esplenomegalia de 3 cm por debajo del reborde costal izquierdo. Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hemograma, normal. Parámetros bioquímicos en sangre: glucosa, urea, creatinina, cloro, sodio, potasio, calcio, proteínas totales, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, AST, ALT, colesterol y triglicéridos, en los límites normales; LDH, 653 U/l. Radiografía posteroanterior de tórax: figura 15-3.



Figura 15-1 Aspecto del tórax del paciente.



Figura 15-2 Detalle de las venas del cuello.



Figura 15-3 Radiografía posteroanterior de tórax.

CASO CLÍNICO 16

TENDENCIA A LAS HEMORRAGIAS

Mujer de 53 años de edad que fue atendida en el servicio de urgencias por una hemorragia copiosa a través de los orificios nasales; en ese momento, la paciente relataba, además, que «desde hace unos meses, al cepillar los dientes me sangran fácilmente las encías, y con pequeños golpes ya me aparecen moratones en la piel».

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, bien orientada e hidratada. T.^a 36,5 °C; pulso arterial regular a una frecuencia de 70 lat/min; presión arterial, 125/70 mmHg. Lesiones

de la piel: figura 16-1. Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hematíes, $3,6 \times 10^{12}/l$; Hb, 11,7 g/dl; Htc, 35%; VCM, 94 fl; HCM, 30 pg; CCMH, 32 g/dl; leucocitos, $7,8 \times 10^9/l$; neutrófilos, $5,1 \times 10^9/l$; plaquetas, $12 \times 10^9/l$; ADE, 13,5%. Índice reticulocitario, 6. Parámetros bioquímicos en sangre: glucosa, urea, creatinina, cloro, sodio, potasio, calcio, proteínas totales, albúmina, fosfatasa alcalina, AST, ALT, colesterol y triglicéridos, en los límites normales; bilirrubina total, 2,4 mg/dl; bilirrubina no conjugada, 1,7 mg/dl; lactodeshidrogenasa, 720 U/l. Radiografía posteroanterior de tórax, normal.



Figura 16-1 Lesiones cutáneas.

CASO CLÍNICO 17

TENDENCIA A LA FORMACIÓN DE TROMBOS

Varón de 56 años de edad que, en las últimas 3 semanas, tenía picor generalizado e intenso («paso el día y la noche rascándome», afirmaba el paciente), la orina era muy oscura y las deposiciones blanquecinas. «Tengo poco apetito y he debido de perder bastante peso, porque he necesitado ajustarme el cinturón para que no se me caiga el pantalón», apostilló el enfermo.

Cuatro meses antes había sido hospitalizado por una trombosis venosa profunda en la extremidad inferior derecha, motivo por el cual se instauró desde ese momento un tratamiento anticoagulante oral. Los controles periódicos de anticoagulación fueron adecuados, pero 2 meses más tarde presentó otra trombosis venosa profunda, esta vez en la pierna izquierda, que, además, se complicó con embolismo pulmonar bilateral. Al ser dado de alta, siguió recibiendo tratamiento anticoagulante, hasta la actualidad.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, bien orientado e hidratado. T.^a 37,6 °C; pulso arterial regular a una frecuencia de 65 lat/min; presión arterial, 115/65 mmHg. Aspecto de la piel y de la conjuntiva del paciente: figura 17-1.



Figura 17-1 Aspecto de la piel y de la conjuntiva del paciente.

Aspecto de la orina: figura 17-2. Lesiones cutáneas de rascado; tumoración esférica, del tamaño de una pelota de golf de consistencia blanda y elástica en el hipocondrio derecho. Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hemograma, normal. Parámetros bioquímicos en sangre: glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, calcio, proteínas totales, albúmina, AST, ALT y triglicéridos, en los límites normales; bilirrubina total, 12,8 mg/dl; bilirrubina conjugada, 10,2 mg/dl; fosfatasa alcalina, 284 UI/L; GGT, 223 UI/l; colesterol, 287 mg/dl. Examen de la orina: bilirrubina +++.



Figura 17-2 Aspecto de la orina.

CASO CLÍNICO 18

DOLOR EN LA RODILLA

Mujer de 78 años de edad que consultó porque «desde hace 5-6 días me duele la rodilla derecha y ayer se me empezó a hinchar; no me he dado ningún golpe ahí». Unos meses antes, la paciente había presentado un episodio similar en la muñeca izquierda que, según el informe médico que aportaba, fue atribuido a artrosis.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, bien orientada e hidratada. T.^a 37,2 °C; pulso arterial regular a una frecuencia de 92 lat/min; presión arterial, 130/75 mmHg. Tumefacción de la rodilla derecha, con enrojecimiento y

aumento de temperatura de la piel, y dolor a la movilización de la articulación; percepción, al comprimir la rótula, de un rebote de la misma, como si «flotase». Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hematíes, $4,02 \times 10^{12}/l$; Hb, 13,8 g/dl; Htc, 50%; leucocitos, $12,8 \times 10^9/l$; neutrófilos, $9,2 \times 10^9/l$; plaquetas, $292 \times 10^9/l$. Parámetros bioquímicos en sangre: glucosa, urea, creatinina, cloro, sodio, potasio, calcio, proteínas totales, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, AST, ALT, colesterol y triglicéridos, en los límites normales; proteína C reactiva, 6,58 mg/dl. Radiografía anteroposterior de la rodilla: figura 18-1.



Figura 18-1 Radiografía anteroposterior de la rodilla.

CASO CLÍNICO 19

**DOLOR EN VARIAS ARTICULACIONES
Y ERUPCIÓN EN LA PIEL**

Mujer de 24 años, que relataba lo siguiente: «desde hace unas 2 semanas me duelen las articulaciones; primero fueron las dos muñecas y luego los dedos de las dos manos[....] también me han salido en las piernas unos puntos rojos, dolorosos, y he notado que las mejillas y la nariz también se me enrojecían, sobre todo después de tomar el sol».

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, bien orientada e hidratada. T.^a 36,8 °C; pulso arterial regular a una frecuencia de 80 lat/min; presión arterial, 150/95 mmHg. Aspecto de la facies y de las extremidades inferiores de la paciente: figuras 1 y 2, respectivamente. Dolor a la movilización de ambas muñecas y de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales; moderada tumefacción bilateral de dichas articulaciones. Resto de la exploración física, normal.

**EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS
INICIALES**

Hemograma normal. Parámetros bioquímicos en sangre: glucosa, cloro, sodio, potasio, proteínas totales, albúmina, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, AST, ALT, colesterol y triglicéridos, en los límites normales; urea, 66 mg/dl; creatinina, 1,6 mg/dl. Examen de orina: proteínas ++, 120 hematíes/campo y cilindros eritrocitarios en el sedimento urinario. Radiografías de las manos y posteroanterior de tórax, normales.



Figura 19-1 Aspecto de la facies de la paciente.



Figura 19-2 Aspecto de la piel de los miembros inferiores.

CASO CLÍNICO 20

FIEBRE, TOS Y DOLOR AL TRAGAR

Paciente varón de 37 años de edad que fue atendido en el servicio de urgencias porque «desde hace 10-15 días, tengo fiebre a diario, que sube hasta 39.° por la tarde, y toso constantemente, arrancando esputos amarillentos y, a veces, con sangre. Asimismo, añadía que «en el último mes me duele al tragar, noto como si se atascase lo que como (el paciente señalaba el esternón), me han salido unas manchas blancas en la lengua y he perdido 5 kg de peso».

Al parecer, 3 años antes se le había detectado en otro centro hospitalario una «inflamación del hígado», pero el paciente había extraviado el correspondiente informe médico y tampoco había realizado controles posteriores. Era fumador de 30 cigarrillos/día, bebedor de 3-4 unidades de bebida estándar/día; y entre los 23-25 años de edad consumió por vía parenteral diversas drogas, compartiendo frecuentemente las agujas y las jeringuillas.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, bien orientado e hidratado. T.^a 38,8 °C; pulso arterial regular a una frecuencia de 110 lat/min; presión arterial, 115/70 mmHg. Tatuajes en la espalda y en los brazos. Aspecto de la lengua: figura 20-1; aspecto similar de la orofaringe. Estertores crepitantes en la región superior del hemitórax izquierdo, con soplo tubárico, aumento de vibraciones vocales y matidez a ese nivel. Hepatomegalia de 2 cm por debajo del reborde costal derecho; borde hepático blando, indoloro a la palpación. Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hematíes, $3,9 \times 10^{12}/l$; Hb, 12,7 g/dl; VCM, 95,8 fl; leucocitos, $10,9 \times 10^9/l$; neutrófilos, $8,9 \times 10^9/l$; lin-

focitos, $0,7 \times 10^9/l$; plaquetas, $206 \times 10^9/l$; parámetros bioquímicos en sangre: glucosa, urea, creatinina, cloro, sodio, potasio y calcio, en los límites normales; bilirrubina total: 1,3 mg/dl; AST, 103 U/l; ALT, 144 U/l; fosfatasa alcalina, 120 U/l; GGT, 108 U/l; proteínas totales, 6,4 g/dl; albúmina, 2,7 g/dl; gammaglobulinas, 2,8 g/dl; proteína C reactiva, 12,3 mg/dl. Radiografía posteroanterior de tórax: figura 20-2.



Figura 20-1 Aspecto de la lengua del paciente.



Figura 20-2 Radiografía posteroanterior de tórax.

CASO CLÍNICO 21

NERVIOSISMO Y PÉRDIDA DE PESO

Mujer de 52 años de edad que se dirigió a la consulta de su médico de atención primaria porque «en el último mes tengo un apetito fuera de lo normal, como a todas horas, pero aun así he perdido 7 kg de peso». También refirió que estaba muy nerviosa y sudaba mucho, aunque la temperatura ambiente no fuese alta. Al mirarse en el espejo, había apreciado que la región anterior del cuello se había abultado.



Figura 21-1 Aspecto de los ojos de la paciente.



EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, bien orientada e hidratada. T.^a 36,9 °C, pulso arterial regular a una frecuencia de 120 lat/min; presión arterial, 150/65 mmHg. Aspecto de los ojos (fig. 21-1) y del cuello (fig. 21-2), en el que, además, se percibía un soplo. Piel caliente, recubierta de sudor. Soplo protosistólico audible en todas las áreas cardíacas. Hiperreflexia muscular. Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hemograma normal. Parámetros bioquímicos en sangre: glucosa, urea, creatinina, cloro, sodio, potasio, calcio, bilirrubina, fosfatasa alcalina, AST, ALT, colesterol y triglicéridos, en los límites normales; albúmina, 3,2 g/dl. ECG: ritmo sinusal, frecuencia de 120 lat/min. Radiografía posteroanterior de tórax, normal.



Figura 21-2 Aspecto del cuello de la paciente.

CASO CLÍNICO 22

APATÍA Y RONQUERA

Mujer de 74 años de edad que fue acompañada a la consulta médica por su hija, que refería lo siguiente: «desde hace unas semanas, mi madre está apática, es difícil mantener una conversación con ella, se distrae con facilidad, no recuerda lo que se le pregunta, contesta de forma muy lenta y tiende a dormirse con facilidad». Además, añadió: «la cara se le ha hinchado, la piel la tiene muy reseca y la voz se le ha vuelto ronca». Por su parte, la enferma sólo se quejaba de que tenía frío constantemente.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, bien orientada e hidratada. Disfonía y lenguaje enlentecido. T.^a 35,7 °C; pulso arterial regular a una frecuencia de 62 lat/min; pre-

sión arterial, 120/80 mmHg. Aspecto de la facies de la paciente: figura 22-1. Piel fría, áspera, seca. Auscultación de un roce en la región precordial. Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hematíes, $3,585 \times 10^{12}/l$; Hb, 11,9 g/dl; Htc, 38%; VCM, 88 fl; HCM, 29 pg; CCMH, 32 g/dl; leucocitos, $7,2 \times 10^9/l$; neutrófilos, $4,8 \times 10^9/l$; plaquetas, $310 \times 10^9/l$. Parámetros bioquímicos en sangre: glucosa, urea, creatinina, cloro, sodio, potasio, calcio, proteínas totales, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, AST y ALT, en los límites normales; colesterol total, 320 mg/dl; triglicéridos, 145 mg/dl. ECG: ritmo sinusal, frecuencia de 65 lat/min. Radiografía posteroanterior de tórax, normal.



Figura 22-1 Aspecto de la facies de la paciente.

CASO CLÍNICO 23

CANSANCIO Y DOLOR ABDOMINAL

Mujer de 59 años de edad que refirió a su médico de atención primaria los síntomas siguientes: «en los 3-4 últimos meses me encuentro muy cansada, apenas puedo hacer esfuerzos, tengo menos apetito y, como la falda me venía muy holgada, me he pesado y he visto que peso 5 kg menos de lo habitual[...] he notado varias veces un fuerte dolor en el vientre, como retortijones, y luego suelo tener diarrea. Últimamente también me mareo y me tambaleo cuando me pongo de pie».

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, bien orientada e hidratada. T.^a 36,5 °C; pulso arterial regular a una frecuencia de 76 lat/min en decúbito y de 98 lat/min en ortostatismo; presión arterial de 100/70 mmHg en decúbito y de 70/50 mmHg en ortostatismo. Aspecto de la facies (fig. 23-1) y de las palmas de las manos de la paciente (fig. 23-2). Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hemograma, normal. Parámetros bioquímicos en sangre: urea, creatinina, calcio, proteínas totales albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, AST, ALT, colesterol y triglicéridos, en los límites normales; glucosa, 65 mg/dl; sodio, 125 mmol/l; potasio, 5,8 mmol/l.



Figura 23-1 Aspecto de la facies de la paciente.



Figura 23-2 Aspecto de las manos de la paciente.

CASO CLÍNICO 24

PIEBRE, AUMENTO DE LA DIURESIS Y OBNUBILACIÓN

Varón de 79 años de edad que fue atendido en el servicio de urgencias porque, según contó una de sus hijas, «desde hace 3 días, mi padre tiene fiebre, unos 39 °C por la noche, tose y arranca algunos esputos amarillos y, desde ayer, orina mucho, teniendo que despertarse por la noche para ir al baño». Añadió que «en las últimas horas está como amodorrado y es difícil hablar con él».

El paciente era diabético desde los 50 años de edad, tratado con antidiabéticos orales hasta 2 años antes del episodio actual, momento en el que requirió también la administración de insulina; asimismo, era hipertenso, bien controlado con antihipertensivos, y sufría de artrosis.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente con disminución del nivel de conciencia y escasa respuesta a los estímulos. Sequedad de la

mucosa de la lengua y persistencia del pliegue cutáneo al pellizcar la piel. T.^a 38,8 °C; pulso arterial regular a una frecuencia de 110 lat/min; presión arterial, 100/80 mmHg. Estertores crepitantes, soplo, matidez y aumento de las vibraciones vocales en la base del hemitórax derecho. Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hematíes, $3,920 \times 10^{12}/l$; Hb, 14 g/dl; Htc, 53%; VCM, 91 fl; HCM, 29 pg; CCMH, 33 g/dl; leucocitos, $16,7 \times 10^9/l$; neutrófilos, $14,8 \times 10^9/l$; plaquetas, $269 \times 10^9/l$. Parámetros bioquímicos en sangre: potasio, calcio, proteínas totales, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, AST, ALT, colesterol, triglicéridos, pH, PaO₂, PaCO₂ y bicarbonato, en los límites normales; glucosa, 654 mg/dl; urea, 210 mg/dl; creatinina, 2 mg/dl; cloro, 110 mmol/l; sodio, 153 mmol/l; proteína C reactiva, 15 mg/dl. Examen de la orina: glucosa +++++, ausencia de cuerpos cetónicos. Radiografía posteroanterior de tórax: figura 24-1.



Figura 24-1 Radiografía posteroanterior de tórax.

www.siempre-medicina.com

CASO CLÍNICO 25

PÉRDIDA DE FUERZA EN EL BRAZO Y LA PIERNA DERECHOS

Mujer de 42 años de edad que fue atendida en el servicio de urgencias por haber presentado bruscamente una pérdida de fuerza en el brazo y la pierna derechos. La familia refería que «la paciente se quejaba desde hacía un año de dificultad para respirar, y que estaba siendo controlada por cardiólogos porque tenía un soplo en el corazón».

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, bien hidratada, que comprendía las órdenes que se le daban pero no podía expresarse mediante lenguaje oral ni escrito. T.^a 36,8 °C; pulso arterial irregular a una frecuencia media de 65 lat/min; presión arterial, 115/60 mmHg. Ritmo cardíaco irregular a frecuencia media de 75 lat/min,

refuerzo del primer ruido cardíaco, soplo protodistólico en área mitral. Hemiparesia derecha, de predominio braquial, hiperreflexia muscular y signo de Babinski en el hemicuerpo derecho; desviación de la comisura bucal hacia el lado izquierdo. Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hemograma, normal. Parámetros bioquímicos en sangre: glucosa, urea, creatinina, cloro, sodio, potasio, calcio, proteínas totales, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, AST, ALT, colesterol y triglicéridos, en los límites normales. ECG: figura 25-1. Radiografía posteroanterior de tórax: presencia en el borde izquierdo de la silueta cardiovascular de una expansión del segundo arco, y de otro arco entre éste y el correspondiente al ventrículo izquierdo; prominencia de los hilos y de las venas de los lóbulos superiores.

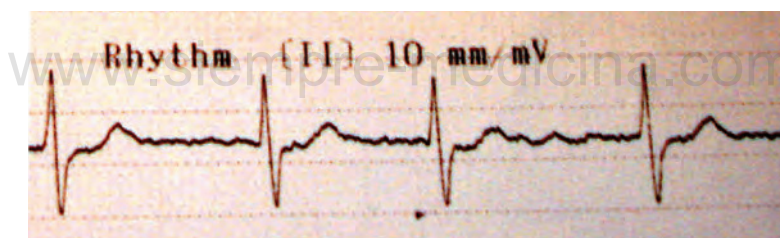


Figura 25-1 ECG.

CASO CLÍNICO 26

DESEQUILIBRIO

Mujer de 76 años de edad cuyo motivo de consulta fue que «desde hace un par de meses me noto cada vez más insegura al andar, me falta el equilibrio y tengo tendencia a caermé hacia cualquier lado». Me ha llamado la atención que tengo más inestabilidad cuando paso por sitios donde hay poca luz o por la noche», comentó también la paciente.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, bien orientada e hidratada. T.^a 36,7 °C; pulso arterial regular a una frecuencia de 86 lat/min; presión arterial, 145/90 mmHg. Aspecto de la facies de la paciente: figura 26-1. Abolición

de la cinestesia y de la palestesia en ambos miembros inferiores; presencia de un signo de Romberg. Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hematíes, $2,200 \times 10^{12}/l$; Hb, 7g/dl; Htc, 24%; VCM, 126 fl; HCM, 49 pg; CCMH, 34 g/dl; leucocitos, $3,7 \times 10^9/l$; neutrófilos, $2 \times 10^9/l$; plaquetas, $95 \times 10^9/l$; Parámetros bioquímicos en sangre: glucosa, urea, creatinina, cloro, sodio, potasio, proteínas totales, albúmina, fosfatasa alcalina, AST, ALT, colesterol y triglicéridos, en los límites normales; bilirrubina total, 1,8 mg/dl; bilirrubina no conjugada, 1,2 mg/dl; LDH, 480 U/l. Radiografía posteroanterior de tórax, normal.



Figura 26-1 Aspecto de la facies de la paciente.

CASO CLÍNICO 27

PÉRDIDA DE FUERZA EN AMBAS PIERNAS

Varón de 52 años de edad, ingresado en el hospital por una pérdida de fuerza en ambas piernas desde 2 días antes. El paciente describía que «al principio, hace un par de semanas, me dolía la parte baja de la espalda (señalaba la región lumbar) y el dolor se me iba hacia las piernas, más a la izquierda, donde también sentía hormigueo y, por la noche, una especie de descarga eléctrica, que me despertaba». A lo anterior añadió: «primero noté que me fallaba a veces la pierna izquierda, luego ya la arrastraba al andar, y ahora me he quedado sin fuerza en las dos, no puedo ni mantenerme de pie y ni siquiera las siento».

El paciente había sido fumador de 40-50 cigarillos/día desde hacía años y hasta el momento presente.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, bien orientado e hidratado. T.^a 36,1 °C; pulso arterial regular a una frecuencia de 72 lat/min; presión arterial, 110/75 mmHg. Deformidad del extremo distal de los dedos de las manos y de las uñas (fig. 27-1). Abolición de las vibraciones vocales y del murmullo vesicular, junto con matidez, en la región superior del hemitórax izquierdo. Paraparesia; hiperreflexia muscular, aumento del tono muscular, signo de Babinski bilateral y pérdida de todo tipo de sensibilidad en ambas extremidades inferiores. Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hemograma, normal. Parámetros bioquímicos en sangre: glucosa, urea, creatinina, cloro, sodio, potasio, calcio, proteínas totales, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, AST, ALT, colesterol y triglicéridos, en los límites normales. Radiografía posteroanterior de tórax: figura 27-2. Tomografía computarizada de columna vertebral: figura 27-3.



Figura 27-1 Aspecto de las manos del paciente.

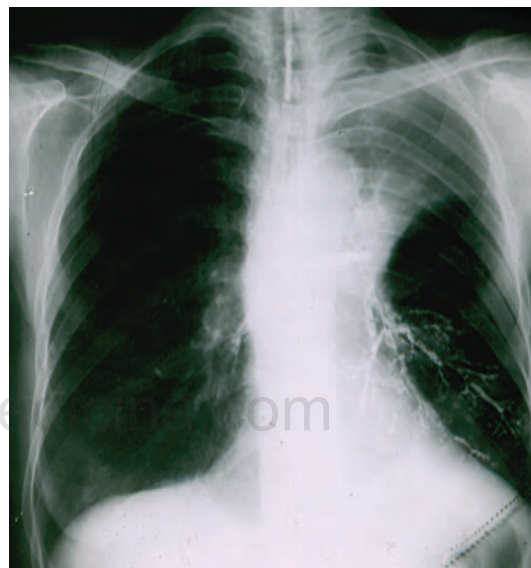


Figura 27-2 Radiografía posteroanterior de tórax.



Figura 27-3 Tomografía computarizada de columna vertebral.

CASO CLÍNICO 28

PÉRDIDA BREVE DE LA CONCIENCIA

Mujer de 77 años de edad que fue conducida al servicio de urgencias del hospital tras haber sufrido una pérdida de conciencia. El hecho aconteció mientras la paciente se hallaba en su domicilio, sentada leyendo en compañía de su hija; ésta refería que «su madre, de repente, le dijo que se mareaba y que lo veía todo borroso[...] estaba pálida y sudaba mucho por la frente y, a continuación, perdió el conocimiento durante aproximadamente 1 minuto». Cuatro días antes, la paciente había sido atendida en un centro de salud por un caída que le produjo una contusión en la frente pero, al parecer, no llegó a perder la conciencia.

La paciente estaba diagnosticada de cardiopatía isquémica desde hacía varios años.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente consciente, aunque con somnolencia, bien orientada e hidratada; T.^a 36,3 °C; pulso arterial regular a una frecuencia de 36 lat/min; presión arterial, 140/60 mmHg. Hematoma en la región frontal derecha. Distensión brusca y repetitiva de las venas del cuello. Ritmo cardíaco regular a una frecuencia de 36 lat/min, sin soplos ni roce. Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hemograma, normal. Parámetros bioquímicos en sangre: glucosa, urea, creatinina, cloro, sodio, potasio, calcio, proteínas totales, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, AST, ALT, colesterol y triglicéridos, en los límites normales. Radiografía posteroanterior de tórax, normal. ECG: figura 28-1.

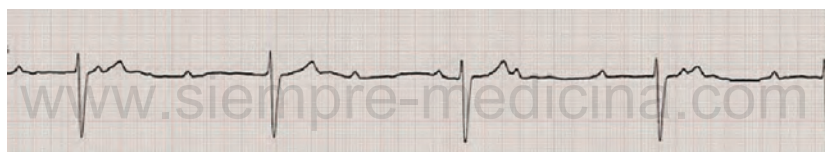


Figura 28-1 ECG.

CASO CLÍNICO 29

CONVULSIONES

Varón de 52 años de edad que fue enviado al hospital por una pérdida de conocimiento. Su mujer informó: «estábamos mi marido y yo viendo la televisión cuando, de pronto, empezó con una especie de temblores fuertes, primero de la pierna izquierda y, a continuación, del brazo izquierdo [...] unos segundos más tarde, se extendieron al brazo y la pierna derechas, y quedó inconsciente en su butaca».

En las semanas precedentes, el paciente se despertaba de madrugada con dolor de cabeza, que solía acompañarse de vómitos. En los últimos 2 meses había presentado algunos episodios de «temblor» en la pierna izquierda, que duraban apenas 1 minuto, y cedían espontáneamente; se habían atribuido a estrés.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente somnoliento, con escasa respuesta a los estímulos externos, bien hidratado. T.^a 36,8 °C; pulso

arterial regular a una frecuencia de 60 lat/min; presión arterial, 135/72 mmHg. Paresia del miembro inferior izquierdo; hiperreflexia rotuliana y aquilea y signo de Babinski en esa misma extremidad. Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hematíes, $4,1 \times 10^{12}/l$; Hb, 14,5 g/dl; Htc, 43%; leucocitos, $7,6 \times 10^9/l$; neutrófilos, $5,5 \times 10^9/l$; plaquetas, $315 \times 10^9/l$. Parámetros bioquímicos en sangre: glucosa, urea, creatinina, cloro, sodio, potasio, calcio, proteínas totales, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, AST, ALT, colesterol y triglicéridos, en los límites normales.

EVOLUCIÓN

A las 6 horas de hallarse ingresado en el hospital, el paciente ya estaba consciente y orientado, aunque no recordaba lo sucedido. Resto de la exploración física, similar a la inicial. Resonancia magnética cerebral: figura 29-1.

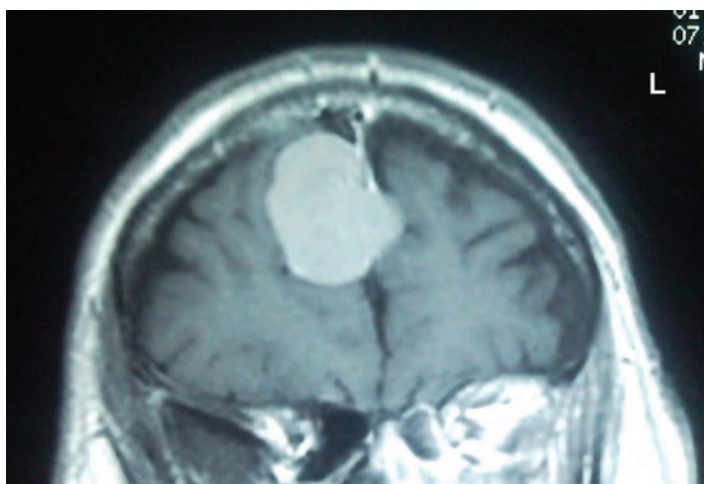


Figura 29-1 Resonancia magnética cerebral (con contraste; L: lado izquierdo).

CASO CLÍNICO 30

COMA

Varón de 56 años de edad que fue atendido en el hospital después de que lo hiciese en su domicilio un médico de guardia de su centro de salud. En su informe, el facultativo indicó la ausencia de antecedentes patológicos conocidos, y refirió, como hallazgos más relevantes, los siguientes datos de su exploración física: paciente algo obnubilado, pero reactivo a estímulos externos; presión arterial, 190/110 mmHg; ritmo cardíaco regular a una frecuencia de 90 lat/min; hemiplejía izquierda e hiperreflexia muscular y signo de Babinski izquierdos; desviación de la comisura bucal hacia el lado derecho.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente inconsciente, sin reacción alguna a los estímulos externos, bien hidratado. T.^a 37,9 °C; pulso arterial regular a una frecuencia de 70 lat/min; presión arterial, 200/110 mmHg; frecuencia respiratoria, 30 ciclos/min. Ritmo cardíaco regular a frecuencia de 70 lat/min, refuerzo del segundo ruido cardíaco. Midriasis y ausencia del reflejo fotomotor de la pupila derecha y de los reflejos oculocefálico y oculovestibular. Hemiplejía izquierda, hiperreflexia muscular y signo de Babinski, ambos en el hemicuerpo izquierdo. Resto de la exploración física, normal.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS INICIALES

Hematíes, $3,4 \times 10^{12}/l$; Hb, 10,5 g/dl; Htc, 33%; VCM, 89 fl; HCM, 31 pg; CCMH, 34 g/dl; leucocitos, $8,8 \times 10^9/l$; neutrófilos, $6,2 \times 10^9/l$; plaquetas, $285 \times 10^9/l$. Parámetros bioquímicos en sangre: glu-

cosa, cloro, sodio, potasio, calcio, proteínas totales, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, AST, ALT, colesterol y triglicéridos, en los límites normales; urea, 98 mg/dl; creatinina, 2,3 mg/dl. ECG: figura 30-1. Radiografía posteroanterior de tórax, normal. Tomografía computarizada cerebral: figura 30-2.

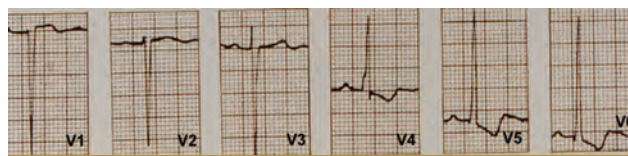


Figura 30-1 ECG.

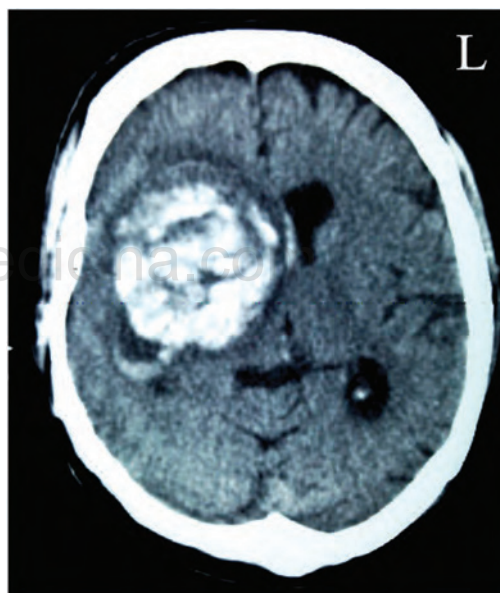


Figura 30-2 Tomografía computarizada cerebral (sin contraste; L: lado izquierdo).

ÍNDICE ALFABÉTICO

A

Abetalipoproteinemia familiar, 415
 Abulia, 531
 Acalasia, 96
 Acalculia, 528
 Accidente
 isquémico transitorio, 552
 vascular cerebral, 549
 Ácido
 arcórbico
 deficiencia de, 461
 fólico, 297
 déficit de, 300, 311, 324, 461
 Acidosis, 447
 metabólica, 447
 respiratoria, 166, 449
 tubular renal
 distal, 286
 proximal, 286
 Ácido úrico, 289
 síntesis excesiva de, 423
 Aclaramiento de creatinina, 267
 Acolia, 124
 Acromegalia, 385
 Actividad plasmática de renina, 363
 Acufenos, 504
 Adenoma tiroideo tóxico, 357
 Adenomegalia, 315, 317
 Adenopatía, 317
 ADH
 defecto de, 386
 Adiadococinesia, 486
 Afasia, 525, 526
 de Broca, 527
 de conducción, 528
 de Wernicke, 527
 global, 528, 552

motora, 471, 527
 nominal, 528
 sensitiva, 527
 Agalactia, 385
 Ageusia, 503
 Agnosia
 auditiva, 530
 sensorial, 530
 visual, 530
 Agotamiento por el calor, 64
 Agranulocitosis, 311
 Albinismo, 418
 Alcalosis, 450
 metabólica, 451
 respiratoria, 451
 Alcaptonuria, 418
 Alcohol, 479, 407, 413, 519
 Alcoholismo, 396, 460
 Alergeno, 32
 Alergia, 32
 Alexia, 528, 530
 Aloanticuerpos, 304
 Alodinia, 497
 Alveolitis alérgicas extrínsecas, 37
 Amaurosis, 503
 fugaz, 552
 Amenorrea, 377, 378, 462
 Amiloidosis, 317, 421
 Aminoacidopatías, 417
 Aminoacidurias, 286
 Amnesia, 530
 inmediata, 539
 Amoniemia, 121, 128, 129
 Amplitud de la distribución del
 tamaño eritrocitario (ADE), 298
 elevación, 301
 Anafilaxia, 32, 34
 Anafilotoxinas, 15

Analgesia, 497
 Anasarca, 442
 Anemia, 299, 58
 aguda posthemorrágica, 302
 asociada con enfermedad crónica,
 300, 305
 de Fanconi, 299
 ferropénica, 301, 431
 hemolítica, 302
 inflamatoria, 300
 megaloblástica, 300, 461
 sideroblástica, 301, 461
 Aneuploidía, 78
 Angina
 abdominal, 141
 de pecho, 213, 214, 236, 243
 estable, 243
 inestable, 243
 microvascular, 242
 Angioedema, 34, 40
 Angiopatía, 322
 amiloidea, 554
 Anhidrosis, 509, 521
 Anillo de Kayser-Fleischer, 433
Anion gap, 447
 Anisocitosis, 298
 Anisocoria, 510
 Anomia, 528
 Anorexia, 16, 458
 nerviosa, 458, 462
 Anorquia, 375
 Anosmia, 503
 Anosognosia, 500
 visual, 503
 Anquilosis, 345, 346
 Anticuerpos, 10, 24
 contra antígenos del citoplasma
 de los neutrófilos (ANCA), 281

Antiestreptolisinas, 344, 345
 Antígeno(s)
 de histocompatibilidad HLA-B27, 346
 extracelulares, 21
 intracelulares, 12, 21, 23
 presentación del, 10, 12, 21
 reconocimiento del, 9, 22, 24
 T-dependientes, 24
 T-independientes, 26
 Antitrombina III, 322
 deficiencias congénitas de la, 330
 Anuria, 268, 276
 Aplasia
 medular, 299, 311, 324
 pura de células rojas, 299
 Apoptosis, 3, 5, 10, 24
 Apraxia, 467, 528
 de la construcción, 530
 para vestirse, 530
 «Arañas» vasculares, 128
 Área de Broca
 lesión de, 471
 Arritmias cardíacas, 228
 Articulaciones
 fibrocartilaginosas, 343
 sinoviales, 343
 Artritis, 344
 gotosa aguda, 345, 424
 reumatoide, 344, 345
 Artroscopia, 344
 Artrosis, 346, 457
 Ascitis, 139, 146
 quillosa, 146, 260
 Asma
 bronquial, 34, 158, 162
 cardíaca, 180
 Asterixis, 130, 165
 Ataxia, 461, 467, 483, 497, 498, 499
 cinética, 483, 484
 estática, 483, 484, 487
 locomotriz, 483, 484, 487
 telangiectasia, 8, 40
 Atelectasia, 159, 162, 171, 175
 Aterosclerosis, 239, 258, 407, 414
 Atetosis, 492
 Atopia, 32
 Atrofia muscular, 474, 480
 Auscultación
 cardiovascular, 193
 pulmonar, 155
 Autoanticuerpos
 antimembrana basal glomerular (anti-MBG), 281
 anti-ADN, 345

Autoantígenos, 31
 Autofagia, 3
 Autoinmunidad, 29, 31
 Automatismo cardíaco, 187
 Azoospermia, 379

B

Bacteriemia, 30, 46
 Balance óseo, 335
 negativo fisiológico, 335
 Balismo, 492
 Barotraumatismos, 69
 Barreras naturales cutaneomucosas, 9, 46, 47
 Basofilia, 311
 Batipnea, 154
 Bcl-2, 6
 Bilirrubina
 metabolismo de la, 120
 Biocapas, 45
 Blastos, 314
 Bloqueo
 auriculoventricular, 230, 234
 bifascicular, 228
 de la rama
 derecha del haz de His, 227
 izquierda del haz de His, 227
 sinoauricular, 230, 234
 trifascicular, 228
 Bocio, 355
 Bradiarritmias, 230
 Bradicardia sinusal, 230, 233, 234
 Bradicinesia, 467, 489
 Bradipnea, 153
 Broncorrea, 167
 Bronquiectasias, 167
 Bronquitis crónica, 169
 Bulimia nerviosa, 462

C

Calambres
 por el calor, 64
 profesionales, 493
 Calcio, 4, 391, 394
 Calcitriol, 340
 deficiencia de, 461
 Cambio climático, 74
 Campimetría, 503
 Cáncer, 85
 angiogénesis, 89

Cápsula interna
 lesión de la, 500
 Caquexia, 459, 90
 Carcinogénesis, 85, 87
 carcinógenos, 88
 factores hereditarios, 87
 Cardioembolia, 552
 Cardiomegalia, 196, 205, 206, 249
 Cardiopatía isquémica, 241, 254
 Caspasas, 6
 activación de, 6
 proteínas inhibidoras de, 6
 Cataplejía, 542
 Catarata, 407
 Cateterismo cardíaco, 197
 Cefalea, 547, 556
 Ceguera, 503
 pura para las palabras, 528
 Célula(s)
 dendríticas, 10
 falciforme, 298
 madre, 86
 natural killer (NK), 10, 47, 90
 NK T, 27
 presentadoras de antígenos, 21
 Centro respiratorio
 depresión del, 161
 Centro termorregulador, 63
 Cetoacidosis diabética, 405
 Cetogénesis, 405, 459
 Chasquido de apertura, 194, 215
 Cianosis, 59, 61
 central, 61
 periférica, 61
 Ciclo cardíaco, 188
 Cilindruria, 269
 Cinasa Jano, 39
 Cinc, 462
 Cinestesia, 495
 pérdida de la, 498
 Cinetosis, 74
 Cistinosis, 419
 Cistinuria, 418
 Cistitis, 291
 Citocinas
 de patrón
 T *helper* [Th] 2, 47
 Th1, 23, 47
 Th2, 25
 proinflamatorias, 14
 Citocromo hepático CYP2E1, 53
 Citotoxicidad, 9, 26
 mediada por
 células NK, 9, 10

- Citotoxicidad (*cont.*)
mediada por (*cont.*)
células y dependiente de anticuerpos (ADCC), 26, 90
- Claudicación intermitente, 258
- Clic de eyección, 194, 213
- Clonus
de tobillo, 473
patelar, 473
- Clorhidrorrea congénita, 111
- Coagulación intravascular diseminada, 61, 128, 328
- Coartación de la aorta, 253
- Cobalamina, 114, 115, 297, 300, 311, 324, 461, 484
- Cobre
sobrecarga de, 433
- Coiloniquia, 431
- Colecistitis aguda, 132
- Colestasis, 132
- Cólico
hepático o biliar, 132
nefrítico, 291
- Colon
estenosis, 106
trastornos de la motilidad del, 106
- Coluria, 124, 269
- Coma, 535
estructural, 535, 551
infratentorial, 535
primario, 538
secundario, 557
supratentorial, 535
metabólico, 536, 538
- Compresión medular, 517
- Concentración corpuscular media de Hb (CCMH), 298
- Conciencia
contenido de, 533
nivel de, 533
- Condensación pulmonar, 159, 162, 170, 175
- Condrocalcinosis, 345
- Congelación, 67
- Congestión pulmonar pasiva, 159, 215, 178
- Cono medular
lesiones del, 512
patología del, 511
- Contaminación
acústica, 74
ambiental, 73
- Contracción del espacio
extracelular, 436
intracelular, 440, 444
- Contracturas, 480
- Coordinación motora, 467, 483
cinética, 483
estática, 483
locomotriz, 483
- Coprocultivo, 105
- Corea, 489, 491
de Sydenham, 492
- Cor pulmonale, 179
- Cortisol, 363
- Crecimiento
auricular, 226
ventricular, 226
- Cretinismo, 358
- Crioglobulinemia, 316
mixta esencial, 317
- Crisis
epiléptica, 540
de ausencia, 541
focal, 540
generalizada, 541
porfírica, 426
uncinada, 503
- Cristales
de pirofosfato cálcico dihidratado, 433
de urato monosódico, 425
- Cromo, 462
- Cromosomopatías, 78
estructurales, 79
numéricas, 78
- Cuadrantanopsia, 503, 552
- Cuarto ruido cardíaco, 194
- Cuerpo calloso
lesión del, 529
- D**
- Dacriocito, 298
- Debilidad
muscular, 431, 467, 477, 480
generalizada, 445
- Defecación
reflejo de la, 106
- Defecto de GH, 389
- Déficit
de adenosindesaminasa, 39
de atención, 531
de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 303
de hierro, 429
de lactasa, 113
de memoria, 531
de piruvatocinasa, 304
de vitamina D, 396
de α_1 antitripsina, 420
del inhibidor del C1, 39
del pulso, 193, 236
- Degeneración hepatolenticular, 433
- Delirio, 539
- Delirium tremens, 539
- Demencia, 531, 547
multiinfarto, 531, 553
- Densitometría, 336
- Dermatitis
atópica, 34
de contacto, 38
- Dermatomiositis, 479
- Dermopatía diabética, 407
- Derrame
pericárdico, 248
pleural, 159, 172, 175
- Deshidratación, 435
hipertónica, 436, 439
hipotónica, 436, 438
isotónica, 435, 436
- Desinhibición, 531
- Desorientación, 531
temporoespacial, 538
- Diabetes
insípida, 269
central, 386
nefrogénica, 286, 387, 395, 444
mellitus, 268, 402, 413, 457, 519
diagnóstico, 404
- Dianocito, 298
- Diarrea, 105, 109
exudativa, 111
motora, 111
osmótica, 109
secretora, 109
- Diátesis
hemorrágica, 313, 316, 325, 326, 328, 461
trombótica, 313, 329
- Difusión alveolocapilar, 159
alteración de la, 165
- Dipsomanía, 387
- Disartria, 527
- Disautonomías, 507
- Disbarismo, 69
- Disbetalipoproteinemia familiar, 414
- Disección aórtica, 257
- Disentería, 111
- Disfagia, 97
- Disfonía, 175, 527
- Disfunción
endotelial, 12, 14, 239, 254
eréctil, 511, 378

Disgenesia
gonadal, 373
pura, 375
Disgeusia, 503
Dismetría, 485
Disminución de la libido, 378
Disnea, 168, 178, 180, 204, 208, 215
paroxística nocturna, 204, 169, 178
Disociación
albuminocitológica, 518, 546
auriculoventricular, 233, 236
seudosiringomiélica, 520
Disomía uniparental, 79
Disosmia, 503
Dispepsia, 103
Distonía, 493
Distrofias musculares, 479
Diuresis osmótica, 268
Dolor, 500
abdominal, 101, 135
agudo, 141, 145
cólico, 101, 107
agudo, 502
crónico, 503
de espalda, 338, 346
de tipo
somático, 502
visceral, 502
fisiopatología, 500
neuropático, 496, 502
óseo, 339
referido, 500
torácico, 172, 174, 178, 243, 247
Drepanocitosis, 298, 303
Drop-attack, 553

E

Eccema atópico, 34
ECG de Holter, 236
Ecocardiografía, 197
Edema, 206, 420, 440
cerebral de gran altitud, 67
de la papila óptica, 556
«en esclavina», 259
pulmonar, 179
cardiogénico, 179
de gran altitud, 68
no cardiogénico, 181
Eje
eléctrico del complejo QRS, 224
hipotálamo-hipófisis-glándula
hipofisodependiente, 351

Electricidad
trastornos por la, 73
Electrocardiograma, 219
complejo QRS, 222
derivaciones, 220
intervalo
PR, 222
QT, 223
onda
P, 221
Q, 225
R, 225
S, 225
T, 222
segmento ST, 222
Electroencefalograma, 534
Electromiografía, 477, 519, 523
Embolia
arterial, 257
pulmonar, 164
Embolismo
gaseoso, 69
pulmonar masivo, 207
Empiema, 173
Encefalitis, 536
Encefalopatía
hepática, 128, 139
hipertensiva, 255
Endotoxina, 46
Enfermedad(es)
celíaca, 113
de Addison, 364
de Alzheimer, 531
de Creutzfeldt-Jakob, 492
de Crohn, 111
de Gaucher, 318, 415
de Graves-Basedow, 36, 357, 360
de Hartnup, 419
de Hirschsprung, 106
de Hodgkin, 315
de Huntington, 491
de Krabbe, 415
de Niemann-Pick, 415
de Parkinson, 489
de Rendu-Osler, 323
de Tay-Sachs, 415
de von Willebrand, 328
de Wilson, 433
del injerto contra el huésped, 41
del jarabe de arce, 418
del seno, 234
granulomatosa(s), 38
crónica, 38
hemolítica del recién nacido, 304
inflamatoria del intestino, 111

ósea de Paget, 340
por descompresión, 69
por reflujo gastroesofágico, 97
pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 158, 162, 169, 175
Enfisema
pulmonar, 169
subcutáneo, 175
Enoftalmos, 510
Enteropatía proteinorreica, 260, 115
Entesitis, 346
Envejecimiento, 7
Eosinofilia, 311, 48
Eosinofilopenia, 311
Epigenética, 85, 87
Epilepsia, 540
Epistaxis, 326
Equilibrio, 483
Equimosis, 326
Eritema palmar, 128
Eritrocitosis, 305
Eritropoyesis, 295
Eritropoyetina, 295, 297, 306
Escorbuto, 461
Escotoma, 503
Esferocitosis hereditaria, 303
Esofagitis por reflujo, 97
Esófago de Barrett, 98
Espacio subaracnoideo
bloqueo del, 518
Espasmo
carpopedal, 394
esofágico difuso, 96
Espasticidad, 473
Especies reactivas, 4
Espirometría, 157
Esplenomegalia, 139, 302, 313, 315, 317
Espondiloartritis, 344, 346
Esquizocito, 298, 329
Estado
confusional agudo, 60, 408, 538, 551
vegetativo persistente, 538
Esteatorrea, 112, 113
Esteatosis hepática, 413, 457
Estenosis
aórtica, 212
mitral, 178, 215
pilórica, 100
valvular, 211
Esterilidad, 380
Estertores crepitantes, 156, 170, 172, 205
Estomatocito, 298

Estreñimiento, 105, 106
 Estrés oxidativo, 4
 Estridor, 156
 Excitabilidad neuromuscular
 descenso de, 444
 incremento de la, 445
 Excitotoxicidad, 549
 Excreción fraccionaria de sodio,
 267, 276
 Exoftalmos, 361
 Exotoxinas, 46
 Expansión del espacio
 extratraccular, 440, 444
 intraccular, 438, 443
 Expectoración, 167
 Extinción sensitiva, 500
 Extrasistolia, 231
 monotópica, 230
 politópica, 230
 Exudado inflamatorio, 13, 16
 Eyaculación
 ausencia de, 512
 retrógrada, 512

F

Fabulación, 530
 Factor(es)
 de necrosis tumoral TNF, 6, 14,
 29, 32, 296, 300, 345, 459
 estimulantes de colonias, 14
 inducible por hipoxia, 59
 nuclear kappa B (NF κ B), 5, 12,
 46
 V Leiden, 330
 reumatoides, 344, 345
 β transformante de crecimiento,
 18, 27
 Fagocitosis, 9, 11, 47
 Fasciculaciones, 474
 Fascículo geniculado, 468
 afectación del, 471
 Favismo, 303
 Feminización, 128, 380
 Fenómeno
 de Arthus, 37
 de la «navaja de muelle», 473
 de la reentrada, 229
 de la triple respuesta, 468, 474
 de Raynaud, 67, 258, 316
 de rebote, 486
 de Wenckebach, 235
 Fenotipo, 77
 Feocromocitoma, 252, 370

Ferritina sérica
 incremento de la, 433
 reducción de la, 301, 431
 Ferropenia, 143, 542, 429
 tisular, 431
 «Fetor» hepático, 130
 Fibrilación
 auricular, 230, 233, 330
 ventricular, 230, 233
 Fibrinólisis, 16, 322
 Fibrogénesis, 18
 Fibrosis quística, 135
 Fiebre, 16
 reumática, 344, 345
 Filtrado glomerular, 264
 Fitobezoares, 101
 Flacidez, 474
 Flúor, 462
 Fluorocitos, 427
 Fluorosis, 462
 Flúter
 auricular, 230, 233
 ventricular, 230, 233
 Fórmula leucocitaria, 309
 Fosfatasa alcalina, 121, 335, 341
 Fosfato, 391, 396
 déficit de, 339
 Fracción de eyeción, 190
 Fractura patológica, 337, 341
 Frotis de sangre periférica, 298,
 309, 326
 Fructosuria esencial, 408
 Fuente de infección, 44
 Fungemia, 46

G

Galactorrea, 386
 Galactosemia, 408
 Gammagrafía
 ósea, 336
 pulmonar, 159
 tiroidea, 355
 Gammapatía(s)
 monoclonal de significado
 incierto, 316
 monoclonales, 316
 Ganglio raquídeo
 lesión del, 497
 Gasometría arterial, 156
 Gasto cardíaco, 189, 190
 Gastrinoma, 102
 Gastritis crónica atrofica, 102, 116,
 300

Gastroparesia, 100
 Gastropatía de la hipertensión
 portal, 139
 Gen(es)
 HFE, 432
 reguladores de apoptosis, 87
 reparadores de ADN, 87
 supresores de tumores, 86
 Genotipo, 77
 Geodas, 348
 GH, 383
 déficit de, 385
 Gigantismo, 389
 hipofisario, 385
 Glomérulo, 263
 Glomerulonefritis, 37, 281
 Glomerulosclerosis, 278
 Glucemia, 401
 Glucogenosis, 408, 480
 Glucosuria, 405
 renal, 285
 γ -glutamyltranspeptidasa, 122
 Golpe de calor, 64, 65
 Goteo nasal posterior, 168
 Gradiente alveoloarterial de
 oxígeno, 156
 Granulocito
 basófilo, 296
 eosinófilo, 296
 neutrófilo, 296
 Granuloma, 18, 48
 Granulopoyesis, 295

H

Haces
 de Goll y de Burdach, 485, 496
 espinocerebelosos, 485
 espinotalámicos, 496
 Haplotipo, 77
 Haptenos, 21
 Haptoglobina sérica, 302
 Haz corticoespinal, 468
 afectación del, 470, 471
 Hemoglobina corpuscular media,
 298
 HDL
 incremento de, 414
 Heces
 hipocólicas o acólicas, 124
 pleiocrómicas, 124
Helicobacter pylori, 99, 102
 Hemartros, 327
 Hematemesis, 142

- Hematíe falciforme, 303
Hematocrito, 297
Hematoma
 epidural, 553, 555
 subdural, 553, 555
Hematomas, 326
Hematopoyesis, 295
Hematoquecia, 142, 143
Hematuria, 269, 282, 283, 326
Hemianestesia, 471, 552
Hemianopsia, 503
Hemibalismo, 492
Hemibloqueo de la rama izquierda
 del haz de His, 228
Hemiplejía, 470, 471, 472, 517, 552
Hemocromatosis hereditaria, 431, 432
Hemofilia, 82
 A, 326
 B, 326
Hemoglobina, 58, 295, 429
 glucosilada, 401
Hemoglobinopatías, 58
Hemoglobinuria, 269, 302
 paroxística nocturna, 304
Hemograma, 297, 309
Hemólisis, 302
 crónica, 131
 extravascular, 302
 inmune, 298, 304
 intravascular, 302
 microangiopática, 305
Hemopericardio, 248
Hemoptisis, 167, 180, 326
Hemorragia
 cerebral, 255, 553
 digestiva, 142
 alta, 142
 baja, 143
 oculta, 142, 143
 subaracnoidea, 536, 547, 551, 554
Hemosiderinuria, 302
Hemosiderosis, 431, 432
Hemostasia
 primaria, 321
 patología de la, 322
 secundaria, 321
 patología de la, 326
Hemotórax, 172
Hepcidina, 300, 430, 432
Herencia
 autosómica
 codominante, 82
 dominante, 80
 recesiva, 81
 ligada al sexo, 82
 mitocondrial, 82
 poligénica y multifactorial, 83
Hermafroditismo verdadero, 374
Hernia, 107
 discal, 348
 transtentorial, 537, 557
 central, 511, 557
 lateral, 511, 537, 557
Hiato aniónico, 447
Hidrocefalia, 546
 con presión normal, 511, 547
 obstructiva
 comunicante, 546
 no comunicante, 546
Hidronefrosis, 291
21-hidroxilasa
 déficit de, 369
Hígado, 119
 función
 biliar, 121
 hepatocelular, 120
Hiperaldosteronismo
 primario, 252, 368
 secundario, 369
Hiperandrogenismo, 369
Hiperazoemia, 266
Hiperbilirrubinemia, 123
Hipercalcemia, 393, 395
Hiperkaliemia, 445
Hipercapnia, 161, 165
Hiperkinesia, 467, 489
Hipercoagulabilidad, 284
Hipercolesterolemia, 134, 411, 413
 familiar, 413
 poligénica, 414
Hiperkorticismo, 367
Hiperdefecación, 109, 111
Hiperesplenismo, 305, 311, 318
Hiperestesia, 497, 520
Hiperfibrinólisis, 328
Hiperfiltración glomerular, 277
Hiperfosfatemia, 393, 396
Hiperfosfaturia, 286
Hiper gammaglobulinemia, 420
 policlona, 128, 139, 421
Hiper glucemia, 402
Hiper gonadismo, 379
Hiperhidratación, 440
 hipertónica, 443
 hipotónica, 442
 isotónica, 440
Hiperhidrosis, 509
Hiperhomocisteinemia, 330, 418, 461
Hiperinsulinismo, 254, 457
Hiperlipemia, 411
Hiperlipoproteinemia, 411
Hiper magnesemia, 397
Hipernatremia, 439, 440
Hiperosmolalidad plasmática, 439, 440
Hiperparatiroidismo, 393
 primario, 393
 secundario, 393
 terciario, 393
Hiperpatía, 497, 499
Hiperpituitarismo, 385
Hiperprolactinemia, 385, 386
Hiperproteinorrea, 545
Hiperreactividad bronquial, 158
Hiperreflexia muscular, 473
Hipersensibilidad, 29, 30
 inmediata, 32
 retardada, 37
Hipersomatotropismo, 385
Hipersomnia, 542
Hipertensión
 arterial, 251, 444
 esencial, 252
 secundaria, 252
 intracraneal, 165, 439, 547, 548, 553, 554, 555
 intratorácica, 70
 portal, 137, 138
 pulmonar, 177
 poscapilar, 178
 precapilar, 178
 primaria, 177
Hipertermia, 17, 66
Hipertiroidismo, 252, 360
Hipertonía, 473, 490
Hipertrigliceridemia, 405, 411, 412, 457
 familiar, 412
Hipertrofia
 miocárdica
 concéntrica, 203, 212, 254
 excéntrica, 203, 212, 216
Hiperuricemia, 345, 423
Hiperventilación alveolar, 451
Hiperviscosidad sanguínea, 306, 316
Hipoacusia, 504
Hipoalbuminemia, 128, 283, 420, 460
Hipoaldosteronismo, 366
Hipoalgesia, 497

Hipocalcemia, 392, 394
 Hipocaliemia, 444
 Hipocinesia, 467, 489
 Hipocolesterolemia, 414
 Hipocromía, 298, 301
 Hipoesplenismo, 318
 Hipoestesia, 497, 520
 Hipofosfatemia, 393, 396
 Hipogammaglobulinemia, 40
 Hipogeusia, 503
 Hipoglucemia, 407
 de ayuno, 407
 posprandial, 407
 Hipogonadismo, 128, 376, 386, 433
 femenino primario, 373
 masculino primario, 374
 pospuberal, 377
 prepuberal, 377
 Hipolipemia, 414
 Hipomagnesemia, 397
 Hipomimia, 490
 Hiponatremia, 439
 Hipoosmolalidad plasmática, 439
 Hipoparatiroidismo, 391
 Hipopituitarismo, 383
 Hiporreflexia muscular, 474
 Hipotensión
 arterial, 208, 251, 255
 ortostática, 255, 437, 509, 521, 539
 Hipotermia, 66
 Hipotiroidismo, 357, 414
 Hipotonía, 474, 486, 498
 Hipotrigliceridemia, 415
 Hipoventilación alveolar, 449
 Hipovolemia, 437
 Hipoxemia, 161
 Hipoxia, 57
 anémica, 58, 299
 disóxica, 58
 hipoxémica, 57, 165
 isquémica, 58, 199
 mecanismos compensadores de la, 59
 Hirsutismo, 370, 380
 Hormona(s)
 adenocorticotropa (ACTH), 363
 antidiurética, 191, 201, 387
 del crecimiento (GH), 383
 estimulante del tiroides (tirotropina o TSH), 355
 gonadales, 377
 paratiroidea, 336
 tiroideas, 355

I

Ictericia, 123
 Ictus, 549
 IL-1, 14, 17, 27, 32, 296, 300, 310, 345
 IL-2, 23
 IL-4, 25, 27, 30, 32
 IL-5, 25, 32, 34
 IL-6, 14, 17, 25
 IL-10, 25, 27, 30
 IL-12, 23
 Íleo, 105, 106
 adinámico, 107, 146
 biliar, 132
 mecánico, 107, 146
 paralítico, 107
 Impronta o huella genómica, 83
 Incontinencia urinaria, 511
 Indicadores antropométricos, 455
 Índice
 cardiorrespiratorio, 196
 de masa corporal, 455
 de saturación de la transferrina, 429
 elevación del, 433
 Inducción enzimática, 52
 Infarto
 cerebral, 255
 de miocardio, 243
 lacunar, 550, 553
 Infección, 43
 por el virus de la inmunodeficiencia humana, 312
 urinaria, 291
 Infertilidad, 377
 Inflamación, 9, 12, 16, 48
 manifestaciones locales de la, 16
 Ingurgitación de las venas yugulares, 206
 Inmunidad
 adquirida, 10
 innata, 9
 Inmunocomplejos circulantes, 36, 281, 344
 Inmunodeficiencia, 29, 38, 48
 Inmunodeficiencias primarias combinadas, 39
 Inmunoglobulinas, 10, 24
 IgA, 26
 déficit selectivos, 40
 IgE, 26, 32, 34
 IgG, 26, 35, 47
 IgM, 26, 47
 INR, 322

Insomnio, 541
 de conciliación, 541
 de mantenimiento, 541
 Insuficiencia
 aórtica, 214, 252
 arterial, 257
 cardíaca, 199, 200
 con gasto alto, 207
 derecha, 179
 descompensada o congestiva, 204
 diastólica, 201
 izquierda, 178
 mecanismos de compensación, 201
 sistólica, 200
 circulatoria, 199
 corticosuprarrenal global, 364
 hepática, 127
 mitral, 216
 pancreática exocrina, 112
 renal, 255, 282, 424
 aguda, 273, 480
 intrínseca, 275
 posrenal, 275, 291
 prerrenal, 273
 crónica, 276, 291
 isquémica normotensiva, 275
 respiratoria, 57, 161
 valvular, 211, 212
 Insulinoma, 407
 Interferón γ (IFN γ), 23, 27, 38
 Intolerancia hereditaria a la fructosa, 408
 Intoxicación
 por cianuro, 58
 por monóxido de carbono, 58, 59
 por nitrógeno, 69
 por oxígeno, 69
 Invaginación, 107
 Irradiación
 corporal
 local, 72
 total, 71
 Isquemia, 199
 aguda de las extremidades, 258
 crónica de las extremidades, 258
 intestinal, 141
 miocárdica, 241

J

Jet lag, 542

K

Kwashiorkor, 460

L

Lactodeshidrogenasa sérica
incremento de, 303

Lavado broncoalveolar, 159

LDL

aumento de la síntesis hepática
de, 413

menor degradación de, 413

Legionella pneumophila, 74

Lenguaje escandido, 486

Lesión

aguda de la mucosa
gastroduodenal, 142
celular, 3

Leucemia, 312, 314

linfoblástica, 314

mieloblástica aguda, 313

mieloide crónica, 312

Leucocitosis, 310, 48

Leucocituria, 269

Leucodistrofia metacromática,
415

Leucoeritroblastosis, 310, 313

Leucopenia, 310

Leucotrienos, 14, 32, 34

Ley

de Courvoisier-Terrier, 134

de Frank-Starling, 190

de Laplace, 191

de Poiseuille, 190

de Ohm, 189

Linfedema, 260

Linfocitos

B, 10, 21, 24

T, 10, 21

T CD4+, 23

T CD8+, 23

T citotóxicos (CD8+), 10, 21, 23,
90

T cooperadores (CD4+), 10, 21,
23, 37

T de memoria, 23

T reguladores, 27

Th, 10

Linfocitosis, 48, 310, 312

Linfoma, 314, 315

de Hodgkin, 315

Linfopenia, 312

Lipiduria, 284

Lipohialinosis, 254, 552

Lipoidosis, 415

Líquido

cefalorraquídeo

características del, 545

sinovial

estudio del, 345

Litiasis

biliar, 114, 131

cálcica, 289, 395

renal, 114, 289, 423

úrica, 289, 425

Lluvia ácida, 73

Locus, 77

Lupus eritematoso sistémico, 281,
344, 345

M

Macroangiopatía diabética, 407

Macrocitosis, 297, 301

Macrófagos, 10, 11, 47

Macroglobulinemia de

Waldenström, 316

Macroglosia, 359

Magnesio, 391, 397

Mal de montaña

agudo, 67

crónico, 68

Malnutrición proteicoenergética, 457

Manganeso, 130, 462

Maniobra

de Barré, 469

de Lasègue, 498

de Mingazzini, 469

Marasmo, 460

Marcadores

biológicos de necrosis miocárdica,
244

bioquímicos de remodelación

ósea, 335

tumorales, 91

Marcha

«de ebrio», 486

de inicio lento, 490

«de pato», 480

«de rey de la comedia», 480

«de segador», 473

«en estrella», 487

«en tándem», 483

«equina», 523

propulsiva o festinante, 491

«tabética», 485

taloneante, 485

Mastocitos, 32

Médula

espinal

lesión de la, 472

ósea

examen de la, 298, 309, 326

Melena, 142

Memoria

inmediata, 531

inmunológica, 10

Meningitis, 536, 547

Metahemoglobinemia, 58

Metaloproteinasas, 345, 347

Metaplasia mieloide, 310, 312

Metástasis, 85, 89

Meteorismo, 108, 113

Mialgias, 480

Miastenia grave, 36, 477

Microalbuminuria, 270

Microaneurismas de Charcot y

Bouchard, 254, 553

Microangiopatía diabética, 405,
407

Microcitosis, 297, 301

Microesferocitosis hereditaria,
298

Midriasis, 510

bilateral, 511

arreactiva, 537

homolateral arreactiva, 537

unilateral, 511

Mielofibrosis idiopática, 298, 300,
312

Mieloma

de Bence-Jones, 316

múltiple, 315, 316

Mielopoyesis, 295

Mieloptisis, 299

Migraña, 551

Mini-mental Test, 531

Miocardio

«aturdido», 242

«hibernado», 242

Mioclonía, 492

Mioglobulinuria, 269, 480

Miopatías, 478

glucogenósicas, 480

inflamatorias, 479

lipídicas, 480

mitocondriales, 480

Miosis, 510

bilateral, 511

pupilar bilateral, 536

Miotonía, 479

Mixedema, 359

Moléculas de adhesión, 13
 Molibdeno, 462
 Monocitosis, 48, 312
 Mononeuropatía, 522
 múltiple, 522
 Monoplejía, 470, 471, 517
 Moria, 531
 Mosaicismo, 79
 Mucopolisacaridosis, 409
 Mucositis, 311
 Muerte
 celular, 3
 súbita, 236, 243
 Murmullo vesicular, 156
 Mutación, 77
 Mutaciones génicas, 79
Mycobacterium tuberculosis, 38

N

Necrosis, 5
 tubular
 isquémica, 275
 nefrotóxica, 275
 Nefroangiosclerosis, 255
 Nefrolitiasis, 289
 Nefrona, 263
 Nefropatía
 diabética, 407
 obstructiva, 291
 perdedora de sal, 287
 por reflujo, 291
 Negligencia sensitiva, 500
 Neoplasia, 85
 Nervio periférico
 lesión del, 497
 Neumoconiosis, 171
 Neumomediastino, 175
 Neumoperitoneo, 147
 Neumotórax, 159, 173, 175
 Neuropatía sensitiva, 497
 Neuropatía
 alcohólica, 521
 axonal, 519
 desmielinizante, 519
 diabética, 407
 periférica, 316
 Neutrofilia, 310
 Neutropenia, 310, 311
 autoinmune, 311
 Niacina
 deficiencia de, 461
 Nicturia, 204, 268, 278, 387
 Nistagmo, 486, 487

Nódulos de Heberden, 347
 Normocitosis, 297
 Normocromía, 298

O

Obesidad, 402, 413, 455
 mórbida, 455
 Odinofagia, 97
 Oligoelementos
 deficiencia de, 461
 exceso de, 461
 Oligospermia, 379
 Oliguria, 204, 208, 267, 276
 Oncogenes, 86
 Opsonización, 11, 26
 Ortopnea, 178, 204
 Osmolalidad plasmática, 435
 Osteítis fibrosa quística, 279, 336, 393
 Osteocalcina, 335
 Osteodistrofia renal, 279
 Osteófitos, 347, 348
 Osteomalacia, 279, 339, 396, 450, 461
 Osteoporosis, 336, 393
 posmenopáusica, 337
 senil, 337
 Oxalato cálcico, 289
 Óxido nítrico, 14
 Oxihemoglobina
 curva de disociación de la, 58

P

Palestesia, 495
 pérdida de la, 498
 Palpitaciones, 236
 Pancitopenia, 300, 304, 314
 Pancreatitis
 aguda, 132, 135
 crónica, 135
 Panhipopituitarismo, 383
 Paracentesis, 145, 146
 Parálisis
 facial
 central, 471
 periférica, 472
 periódica familiar, 479
 seudobulbar, 553
 Paraplejía, 470, 472, 515
 Parasomnias, 542
 Paratohormona, 336

Pares craneales
 neuropatías de los, 522
 Parestesias, 394, 496, 497, 520
 Parkinsonismo, 489
 Parosmia, 503
 Patógeno, 43
 oportunista, 44
 primario, 43
 Patrones moleculares asociados a
 patógenos (PAMP), 11, 46
 Pausa sinusal, 230
 Pelagra, 461
 Péptidos natriuréticos
 auricular, 203
 cerebral, 203
 Pérdida de peso, 114, 459
 Pericarditis, 247
 constrictiva, 247
 Peritonitis, 141
 bacteriana
 espontánea, 145
 secundaria, 145
 Perniosis, 67
 Pesadillas, 542
 Petequias, 326
 pH, 447
 pHmetría esofágica, 95
 Pica, 431, 462
 Pie de trinchera, 67
 Pielonefritis
 aguda, 291
 crónica, 291
 Piridoxina
 deficiencia de, 461
 Pirógeno endógeno, 17
 Pirosis, 97
 Pleocitosis, 545
 Poiquilocitosis, 298
 Polaquiuria, 268
 Policitemia, 59, 91, 305
 relativa, 306
 vera, 306, 312, 330
 Polidipsia, 387, 405
 Polifagia, 405
 Polimiositis, 479
 Polimorfismo del ADN, 77
 Polineuritis idiopática aguda, 507, 519
 Polineuropatía, 522
 Poliploidía, 79
 Polisomnografía, 535
 Poliuria, 268, 276, 278, 387, 405
 acuosa, 287
 Porfiria(s), 425
 aguda intermitente, 426
 cutánea tarda, 427

Poscarga ventricular, 191
 Postura
 de decorticación, 537
 de descerebración, 537, 538
 Potenciales evocados
 somatosensoriales, 535
 Precarga ventricular, 190
 Presión arterial, 189
 medida de la, 195
 Priapismo, 512
 Primer ruido cardíaco, 193
 Prolactinoma, 386
 Prolapso mitral, 217
 Prosopognosia, 530
 Prostaglandinas, 14
 Proteína(s)
 de shock térmico, 64
 C, 322, 330
 reactiva, 17
 S, 322, 330
 Proteinograma electroforético del
 suero, 18, 419
 Proteinuria, 270, 282, 283, 287
 de Bence-Jones, 270, 286
 Protoporfiria eritropoyética, 427
 Prueba
 broncodilatadora, 158
 de Coombs, 298, 304
 de deshidratación, 267, 386
 de *D*-xilosa, 115
 de esfuerzo, 243
 de Koller, 121, 327
 de la perfusión con suero salino
 hipertónico, 386
 de Mantoux, 38
 de Rinne, 504
 de Schilling, 115
 de Weber, 504
 del cloruro de edrofonio, 478
 Prurito, 133
Pteridium colli, 373
 Ptosis palpebral, 510
 Pubertad precoz, 380
 Pulsioximetría, 157
 Pulso arterial
 alternante, 193, 205
 amplitud del, 193
 celer o saltón, 193, 214
 celeridad del, 193
 magnus o grande, 193, 214
 paradójico, 247, 248
 parvus o pequeño, 193, 213
 tardo, 193, 213
 Pulso venoso yugular, 192
 Punción lumbar, 545

Pupila(s)
 de Argyll-Robertson, 511
 puntiformes, 538
 Púrpura
 palpable, 326
 senil, 323

Q

Quemadura solar, 72
 Quilomicrones y VLDL
 menor degradación de, 413
 Quilopericardio, 248, 260
 Quilotórax, 172, 260
 Quimiocinas, 12
 Quimiotaxis, 12

R

Rabdomiólisis, 480
 Radicales libres
 de nitrógeno, 5
 de oxígeno, 4
 Radiografía de tórax, 159, 170, 196
 patrón alveolar, 170, 180
 patrón intersticial, 172
 redistribución vascular, 179
 Raquitismo, 339, 396, 461
 resistente a la administración de
 vitamina D, 286
 Reacción
 de fase aguda, 9, 12, 14, 16
 en cadena de la polimerasa (PCR),
 78
 fotoalérgica, 72
 fototóxica, 72
 inmune
 tipo I, 32
 tipo II, 34
 tipo III, 36
 tipo IV, 37
 leucemoide linfocítica, 312
 leucemoide neutrofílica, 310
 por fotosensibilización, 72
 Reactantes de fase aguda, 17
 Reaginas, 32
 Recambio óseo, 335
 Receptor(es)
 antigénico de la célula T, 22
 de célula B, 24
 de tipo *toll* (TLR), 12, 46
 soluble de la transferrina, 429,
 431

Red
 límbica
 patología de la, 530
 occipitotemporal
 patología de la, 530
 parietofrontal
 patología de la, 530
 perisilviana
 patología de la, 525
 prefrontal
 patología de la, 530
 Reflejo(s)
 cutáneos, 469
 abolición de los, 473
 flexores, 468
 de acomodación, 507
 de retirada, 474
 «en masa», 516
 fotomotor, 507
 musculares, 469
 pendulares, 486
 oculocefálico, 534
 oculovestibular, 534
 Reflujo
 abdominoyugular, 206
 gastroesofágico, 97
 vesicoureteral, 290
 Regurgitación
 ácida, 97
 no ácida, 97
 Relación ventilación/perfusión
 (\dot{V}_A/\dot{Q})
 alteraciones de la, 152, 162
 Remodelación
 ósea, 336
 ventricular, 203
 Reservorio, 44
 Resistencia
 a la acción de la proteína C
 activada, 330
 a la insulina, 254, 402, 457
 periférica total, 189
 Respiración
 apnéustica, 155, 537
 atáxica, 155, 537
 de Cheyne-Stokes, 154, 205
 de Kussmaul, 154, 405, 450, 537,
 538
 Respuesta inmune, 10
 específica, 9
 deficiencias de la, 39
 mediada por linfocitos B, 10, 24
 mediada por linfocitos T, 10, 22
 citotóxicos, 23
 cooperadores, 23

Respuesta inmune (*cont.*)
 inespecífica, 9, 10, 12
 deficiencias de la, 38
 Retención urinaria, 511

Retinol
 deficiencia de, 461
 Retinopatía diabética, 407
 Retraso del crecimiento, 459
 Riboflavina
 deficiencia de, 461

Rigidez, 490
 Rigidez
 articular, 347
 de nuca, 547
 en «rueda dentada», 490
 matutina, 345

Rinitis alérgica, 34

Ritmo
 de escape, 234, 236
 de galope, 194, 205, 206
 sinusal, 223

Roce
 pericárdico, 195, 247
 pleural, 156, 173

Roncus, 156, 169, 180

Ruido(s)
 bronquial, 156
 hidroaéreos intestinales, 107
 Rumiación, 462

S

Sacroilitis, 345
 Sangre oculta en las heces, 105
 Sarcoidosis, 395
 Sarcómera, 186
 Sección medular, 515
 Secreción inapropiada de ADH,
 388, 442
 Sedimento urinario, 269, 276
 Segundo ruido cardíaco, 194
 Selectina L, 13
 Selenio, 462
 Selenosis, 462
 Sensibilidad
 compleja
 pérdida de, 500
 cortical, 495
 profunda, 495
 superficial, 495
 térmica y dolorosa
 pérdida de, 498, 499
 Sepsis, 29, 48
 Septicemia, 30

Seudodiarrea, 109, 111
 Seudogota, 345
 Seudohermafroditismo
 femenino, 370, 376
 masculino, 376
 Seudohipoaldosteronismo, 366, 286
 Seudohipoglucemia, 407
 Seudohipoparatiroidismo, 286,
 392
 Seudoobstrucción intestinal
 crónica, 107
 Seudopubertad precoz, 370, 380
 Shock, 30, 199, 207
 anafiláctico, 34
 cardiogénico, 242
 espinal, 511, 515
 hipovolémico, 302, 437
 neurogénico, 516
Shunt intrapulmonar, 163
 Sialorrea, 509
 Sibilancias, 156, 169, 180, 205
 Sideremia, 429
 descenso de la, 300, 301
 Sideroblastos, 297
 Sífilis, 484
 Signo
 de Babinski, 468, 474, 516
 de Blumberg, 145
 de Brudzinski, 547
 de Chvostek, 394
 de Corrigan, 214
 de Gowers, 480
 de Kernig, 547
 de Kussmaul, 247, 248
 de Lhermitte, 498
 de Murphy, 132
 de Musset, 214
 de Quincke, 214
 de Rivero Carvallo, 217
 de Romberg, 484
 de Trousseau, 394
 Síncope, 539, 551, 236, 255
 de esfuerzo, 213
 del seno carotídeo, 539
 situacional, 539
 vasodepresor, 539
 Sindesmófitos, 346
 Síndrome(s)
 adrenogenital, 369
 antifosfolípido, 330
 apático, 538
 cerebeloso, 485
 colinérgico, 54
 cordonal posterior, 461, 484, 498
 coronario agudo, 243

de Adams-Stokes-Morgagni, 236,
 539
 de Adie, 511
 de Anton, 504, 553
 de Bartter, 286
 de Bernard-Horner, 175, 499,
 510
 de Bernard-Soulier, 325
 de bradicardia-taquicardia, 23
 de Brown-Séquard, 517
 de Bruton, 39
 de Budd-Chiari, 138
 de Chédiak-Higashi, 38
 de Crigler-Najjar, 123
 de Cushing, 253, 367
 de Di George, 40, 392
 de disfunción multiorgánica
 (MODS), 30, 61, 208
 de distrés respiratorio agudo, 61,
 171, 181
 de Down, 79
 de Dubin-Johnson, 124
 de dumping, 102, 407
 de Eaton-Lambert, 91, 477
 de Fanconi, 286
 de Froin, 518
 de Gerstmann, 528
 de Gilbert, 123
 de Gilles de la Tourette, 492
 de Gitelman, 286
 de Goodpasture, 36, 281
 de Guillain-Barré, 507, 519, 521
 de hiperviscosidad, 314
 de inmunodeficiencia adquirida
 (sida), 40
 de Kallmann, 377, 503
 de Klinefelter, 374
 de Laron, 389
 «de la clase turista», 74
 de la primera neurona motora,
 467, 470
 de la segunda neurona motora,
 467, 474, 520
 de la vena cava inferior, 259
 de la vena cava superior, 175,
 259
 de las apneas durante el sueño,
 154, 161, 457, 542
 de las piernas inquietas, 542
 de Lesch-Nyhan, 425
 de Liddle, 286, 368
 de lisis tumoral, 396, 423
 de los husos horarios (*jet lag*), 74,
 542
 de Kleine-Levin, 542

Síndrome(s) (*cont.*)

de maldigestión-malabsorción,
103, 109, 110, 111, 134, 136, 458
algoritmo diagnóstico, 116
de Mallory-Weiss, 100
de Millard-Gubler, 472, 553
de narcolepsia, 542
de neoplasia endocrina múltiple,
352
de neoplasia endocrina múltiple
(MEN), 393
de obesidad-hipoventilación, 161,
457
de Plummer-Vinson, 96, 431
de Patterson-Kelly, 96, 431
de reperfusión, 60
de respuesta antiinflamatoria
compensatoria (CARS), 30
de respuesta inflamatoria
sistémica (SIRS), 29, 328
de Rotor, 124
de pseudo-Cushing, 367
de Sheehan, 385
de Turner, 79, 373, 388
de Verner-Morrison, 110
de Wallenberg, 499, 553
de Weber, 471
de Wernicke-Korsakoff, 461
de Wiscott-Aldrich, 40
de Zollinger-Ellison, 102, 103, 113
«del cautiverio», 538
del cono medular, 518
del cordón anterolateral, 499
del edificio enfermo, 74
del enfermo eutiroideo, 359
del intestino corto, 113
del intestino irritable, 106, 108,
423
del testículo ausente, 375
del túnel del carpo, 359
frontal, 531
hepatorrenal, 140
hipereosinofílico idiopático, 311
hiperglucémico hiperosmolar, 405
hiperquilomicronémico, 413
lacunares, 255
linfoproliferativos, 312
mediastínico, 174, 355
medular transverso, 515
metabólico, 457
mielodisplásico, 300, 311, 324
mieloproliferativos, 312
miotónicos, 479
muscarínico, 54
nefrítico agudo, 282, 283

nefrítico, 282, 283
nicotínico, 54
paraneoplásicos, 91
periependimario, 498
piramidal, 517
pluriglandular autoinmune, 364
postrombótico, 259
radicular anterior, 517
radicular posterior, 497
serotoninico, 54
simpaticomimético, 54
vestibular, 486, 499
X, 242
Sinovitis, 344
Siringomielia, 498
Sistema
del complemento, 26, 27, 34, 36
deficiencias del, 39
vía alternativa, 14
vía clásica, 14
vía de la lectina, 14
extrapiramidal, 489
HLA, 10, 21
inmune, 9
mononuclear fagocítico, 11
renina-angiotensina-aldosterona,
201, 265, 283, 363
activación del, 436
reticular activador ascendente
alteración del, 535
Sitofobia, 141
Sobrecarga
de cobre, 433
de hierro, 431
de presión, 200
de volumen, 200
Sobrecrecimiento bacteriano
intestinal, 113, 116
Sobrepeso, 455
Sonambulismo, 542
Soplo(s), 194
de Austin-Flint, 214
pleural, 156, 173
tubárico, 156, 170
Sordera, 504
Sudación
alteraciones de la, 509

T

Tabaquismo, 169
Tabes dorsal, 484
Tálamo
lesión del, 499

Talasemia, 301, 303
Talla
baja, 388
excesiva, 389
Taponamiento cardíaco, 207,
248
Taquiarritmias, 230
Taquicardia
sinusal, 230, 231
supraventricular, 230, 232
ventricular, 230, 232, 233
Taquipnea, 153
Telangiectasia hemorrágica
hereditaria, 323
Telomerasa, 7
Telómeros, 7
Temblor, 491, 493
aleteante, 130, 165
de intención, 485
Teratogénesis, 54
Tercer ruido cardíaco, 194, 205
Termorregulación, 63
Terrores nocturnos, 542
Tetania, 394, 452
Tetraplejía, 470, 472, 515
Tetrayodotironina, 355
Tiamina
deficiencia de, 461
Tic, 492
Tiempo
de hemorragia, 321
de protrombina, 322
de trombina, 322
de tromboplastina parcial
activada, 322
Tiroiditis, 355
Tofos, 425
Tolerancia inmunológica, 26
pérdida de los mecanismos de,
31
Tono muscular, 469
Toracocentesis
exudado, 173
trasudado, 173
Tortícolis espasmódica, 493
Tos, 167
Tóxico, 51
biodisponibilidad del, 52
Toxicocinética, 51
Toxinas urémicas, 279
Transaminasas, 122
Transferrina sérica
descenso del índice de
saturación de la, 431
incremento de la, 301, 431



Tránsito
gastrointestinal
 enlentecimiento del, 444
intestinal
 aceleración del, 105
 enlentecimiento del, 105
Traslocación bacteriana, 66, 108
Trasplantes, 40
 rechazo
 agudo, 40
 crónico, 41
 hiperagudo, 40
Trastorno(s)
 de la motilidad faríngea, 95
 disbáricos, 68
 por el calor ambiental, 64
 por el frío ambiental, 66
 por la altitud, 67
 por la contaminación ambiental, 73
 por la electricidad, 73
 por radiación(es)
 ionizantes, 70, 71
 no ionizantes, 71, 72
 microondas y
 radiofrecuencias, 73
 radiación ultravioleta, 72
 relacionados con los viajes, 74
 ventilatorio
 de tipo obstructivo, 158
 de tipo restrictivo, 158
Tromboastenia de Glanzmann, 325
Trombocitemia esencial, 312
Trombocitopenia, 323, 324
 autoinmune, 324
Tromboembolismo
 arterial, 215
 pulmonar, 259
Trombofilia, 329
Tromboflebitis migratoria o
 migrans, 91, 330
Trombomodulina-
 proteína C-proteína S, 322
Trombopoyesis, 296
Trombosis, 306, 328
 arterial, 257
 venosa, 258, 259

Tronco del encéfalo
 lesión del, 471
Troponinas I y T, 244
Túbulo renal, 263
Tumor, 85
 de origen desconocido, 90

U

Úlcera(s)
 gástrica, 102
 por presión, 460
Urea, 266, 276, 278
Uremia, 278, 279
Urinocultivo, 270
Urobilinógeno, 124
Urografía intravenosa, 271
Urticaria, 34
 a frigore, 67

V

Válvulas
 auriculoventriculares, 188
 semilunares, 189
Valvulopatías, 211
 pulmonares, 217
 tricuspídeas, 217
Varices, 260
 esofágicas, 139
Vasculitis, 37, 317, 323, 519
Vasoespasmio, 241, 257
Vejiga
 espástica, 511, 516, 531,
 547
 flácida, 511, 516
 neurógena, 511
Velocidad de sedimentación
 globular (VSG), 18
Ventilación alveolar, 151
Vértebra
 colapso, 338
Vértigo, 487
Vía piramidal clásica, 468

Vibraciones vocales
 transmisión, 155
Viremia, 46
Virilización, 370, 380
Virus de la inmunodeficiencia
 humana (VIH), 40
Vitamina(s)

A
 deficiencia de, 461
B₁
 deficiencia de, 461
B₂
 deficiencia de, 461
B₆, 301
 deficiencia de, 461
B₁₂ (v. Cobalamina)
C, 323
 deficiencia de, 461
D, 340, 391
 deficiencia de, 339, 461
E
 deficiencia de, 461
K, 326
 deficiencia de, 461
VLDL
 incremento de la síntesis de, 412
Volumen(es)
 corpuscular medio, 297
 pulmonares, 157
Vólvulo, 107
Vómito, 99

X

Xantelasmas, 414
Xantocromía, 518, 545
Xantomas, 413, 414
Xenobióticos, 51
Xeroftalmía, 461
Xerostomía, 509

Z

Zoonosis, 44